Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

Vergleich qualitativer und quantitativer morphologischer Untersuchungen an Nervenbiopsien und ihre diagnostische Aussage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EKKEHARD PAUL LANDENBERGER
aus Schramberg

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543922_0075

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

Vergleich qualitativer und quantitativer morphologischer Untersuchungen an Nervenbiopsien und ihre diagnostische Aussage

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
EKKEHARD PAUL LANDENBERGER
aus Schramberg

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schlote
2. Berichterstatter: Priv.-Dozent Dr. med. R. Nolte

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
III.	Darstellung der Fälle	5
IV.	Diskussion	48
	Schlußbemerkungen	60
V.	Zusammenfassung	62
	Literaturverzeichnis	63

I. EINLEITUNG

Bei unklaren zentralnervösen Prozessen und Erkrankungen im Bereich des peripheren Nervensystems können Untersuchungen an Nervenbiopsien zur Aufhellung der Pathogenese und in manchen Fällen auch zur diagnostischen Einordnung des Prozesses beitragen. Nervenbiopsien werden meist aus rein sensiblen Hautnerven wie dem Nervus suralis entnommen. Sie werden üblicherweise in Paraffin- und Gefrierschnitten, in neuerer Zeit auch mit der Semidünnschnitt-Technik sowie elektronenmikroskopisch untersucht (BRADLEY, 1974. SLUGA, 1974. ASBURY, JOHNSON, 1978. BABEL et al., 1970). Indikation und Aussagebereich der verschiedenen Untersuchungsverfahren sind umstritten. In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, anhand einer Reihe ausgewählter Fälle den Stellenwert der Nervenbiopsie bei der diagnostischen Klärung des Krankheitsbildes im einzelnen Fall zu erfassen und die diagnostische Bedeutung der Lichtmikroskopie, der Elektronenmikroskopie und der Morphometrie gegeneinander abzuwägen. Es war die Frage zu klären, ob ein derartiger Vergleich in zukünftig zu bearbeitenden Fällen die Auswahl des geeigneten Untersuchungsverfahrens erleichtert oder ob in jedem Fall die Anwendung aller drei Untersuchungsverfahren gefordert werden muß.

Die Auswahl der Fälle ergab sich mit der Forderung, daß technisch am vorliegenden Präparat alle drei Methoden durchführbar waren. Die quantitative morphometrische Auswertung scheitert häufig an entnahmebedingten Artefakten, die die Gemometrie der Gewebsstrukturen verändern, die elektronenmikroskopische Untersuchung wird gelegentlich durch ungenügende oder zu späte Fixierung des Nervengewebes behindert. Die morphometrischen Untersuchungen wurden von REIHER (1979) durchgeführt. Die entsprechenden Daten wurden aus dieser Arbeit übernommen. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt für die Auswahl der

Fälle im Hinblick auf die diagnostische Aussage der untersuchten Biopsien war die Forderung nach klinischen und katamnestischen Daten. Letztere waren trotz intensiver Bemühungen nicht in allen vorliegenden Fällen zu erhalten. In zwei Fällen (Fall 1, Fall 25) lagen Autopsiebefunde, in drei Fällen (Fall 8, Fall 10, Fall 12) hirnbioptische Befunde vor, die in die Auswertung einbezogen wurden.

Unter Berücksichtigung aller angeführten Gesichtspunkte blieb schließlich eine engere Gruppe von 25 Fällen, die zur Auswertung in der vorliegenden Kasuistik gelangten.

II. METHODIK

Die Biopsien wurden sämtlich in phosphatgepufferten 4-prozentigem Paraformaldehyd vorfixiert und mit cacodylatgepuffertem 1-prozentigem Osmiumtetroxid nachfixiert.
Danach wurden die Gewebeteile nach folgendem Schema weiterbehandelt:

0,1 mol Cacodylatpuffer mit 0,2 mol Saccharose
1 h bei 4° C
Entwässerung über aufsteigende Alkoholreihe
Propylenoxid 2 mal 30 min.
Propylenoxid-Araldit 1:1 30 min.
Propylenoxid-Araldit 1:3 30 min. bei 50° C
Araldit 2 h
Einbringen in Flacheinbettungsmodule
(Fa. Medipharm Reinschmidt, Heidelberg)
Polymerisation 24 h bei 60° C, anschließend 12 h bei 90° C

Herstellung von Semidünnschnitten 1 µm für die lichtmikroskopische Untersuchung an einem LKB Ultrotome III, Färbung mit 1-prozentiger Toluidinblaulösung (bei Fall 2 zusätzlich Färbung mit essigsaurem Kresylviolett am Gefrierschnitt nach von Hirsch und Peiffer.
Herstellung von Ultradünnschnitten 50 - 80 nm für die elektronenmikroskopische Untersuchung am selben Ultramikrotom. Schnittkontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat. Untersuchung der Schnitte und Herstellung von elektronenmikroskopischen Aufnahmen an einem Zeiss EM 9 Elektronenmikroskop.

Herstellung von Semidünnschnitten 1 µm für die morphometrische Untersuchung (Dissertationsschrift Reiher 1979) an einem Reichert Om U 2 Mikrotom. Färbung der durch Xyloldämpfe faltenfrei gestreckten Schnitte mit 1-prozentiger Toluidinblaulösung. Herstellung von 1:1320 vergrößerten Fotografien an einem Zeiss-Photomikroskop mit Aufsetzkamera in Verbindung mit einem Kameraansatz C 912, der durch einen 29 cm

hohen trichterförmigen Aufsatz verlängert wurde. Vermessung der durch Kontaktkopie hergestellten Positive an einem Zeiss TGZ-3 Teilchengrößen-Zählgerät.

III. DARSTELLUNG DER FÄLLE

In der nachfolgenden Darstellung sind die Fälle nach dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Nervenbiopsie geordnet. Als "Abschlußdiagnose" wird die zuletzt bekannt gewordene Diagnose unter Einbeziehung der morphologischen Untersuchungsergebnisse genannt.

Fall 1. L.S., geboren 17.2. 1972 (Bi 24)

Anamnese:

Mit fünf Monaten zunehmende Schreckhaftigkeit und gehäuftes Zusammenzucken im Schlaf.

Klinischer Befund:

Allgemeine Muskelhypertonie. Fast fehlende Kopfkontrolle. Deutliche Bewegungsarmut. Ausgeprägte beidseitige Abspreizhemmung. Hyperexzitabilität. Typische BNS-Krämpfe.

Liquor:	mäßige Eiweißerhöhung
EEG:	linksbetonte Hypsarrhythmie
PEG:	linksbetonter Hydrocephalus internus, massive pathologische Außenfüllung frontoparietal links.

Klinische Diagnose:

Verdacht auf neuroaxonale Dystrophie.
Degenerative Zerebralerkrankung.

Suralisbiopsie, November 1972 (im Alter von 9 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Verbreitete Markscheidenzerfallsprozesse, Markballen an der Innen- und Außenfläche der Markmäntel, vereinzelt totaler Markmantelzerfall. Keine Veränderungen im Axoplasma. Zahl der Markfasern vermindert.

Elektronenmikroskopischer Befund:
Markscheiden fast aller Fasern an umschriebenen Stellen aufgesplittert bis vacuolär verändert, Markballen im äußeren und inneren Schwann'schen Hüllplasma. Endoneurale Fibrose. Relativ große Zahl markloser Fasern (axonale Regeneration ohne Remyelinisation).

Morphometrischer Befund:

Faserzahl um mehr als die Hälfte reduziert (große Fasern fehlen ganz, kleine Fasern vermindert). Bemarkung bei allen vorhandenen Fasern intakt.

Beurteilung: Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf primäre Entmarkungskrankheit, kein Hinweis auf axonale Erkrankung. Morphometrisch Anhalt für Faserzerfallsprozeß, kein Hinweis auf Markabbau.

Verlauf:

Exitus mit 21 Monaten am 27.11.1973 nach typischem Ablauf eines Morbus Krabbe (zunehmende Tetraspastik, Verlust des Umweltbezuges, rezidivierende Krampfanfälle, beginnende Optikusatrophie, beginnende Bulbärparalyse).

Hirnsektion (Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen Es 8/74): typische Globoidzellen.
Enzymatische Untersuchung von postmortal entnommenem Lebergewebe: Totaler Defekt der Cerebrosid -ß- Galaktosidase.

Abschlußdiagnose:

Morbus Krabbe

Fall 2. H.W., geboren 1.10. 1973 (Bi 145)

Anamnese:

Schwerer chronischer Alkohol-Abusus der Mutter. Frühgeburt vermutlich 32. Schwangerschaftswoche). Postnatale Hypoglykämie.

Klinischer Befund:

Mikrocephalie, Makrostomie, Makroglossie. Allgemeine Unruhe und Hyperkinesien. Muskulatur hyperton. Generalisierte Hypertrichose.

Fundus: o.B.
EEG: o.B.

Klinische Diagnose:

Fetal-Alkohol-Syndrom.
Verdacht auf axonale Schädigung des peripheren Neurons.

Suralisbiopsie, August 1974 (im Alter von 10 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Auffällig dünne Markscheiden der großkalibrigen Fasern, zwischen ihnen relativ zahlreiche markarme und marklose Fasern. Leichte Vermehrung der Schwann'schen Zellen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Anhaltspunkte für einen gering ausgeprägten, disseminiert verteilten Markscheidenzerfall (herdförmige Aufspaltung der Myelinlamellen, Markabbauprodukte im Schwann'schen Zellplasma). Axone intakt. Vermehrung des kollagenen Bindegewebes.

Morphometrischer Befund:

Faserdichte und prozentuale Faserfläche normal. Faserspektrum altersentsprechend unimodal.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Hinweis auf Reduktion der Nervenfaserzahl pro Flächeneinheit und Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes. Morphometrisch Normalbefund.

Verlauf:

April 1976: Schwere statomotorische Retardierung bei Muskelhypotonie, Störung der Gleichgewichtskontrolle und Störung

der Koordination. September 1978: Insgesamt erhebliche psychomotorische Retardierung (Entwicklungsstand eines 2-jährigen Kindes).

Abschlußdiagnose:

Fetal-Alkohol-Syndrom

Fall 3. C.Y., geboren 19.10.1974 (Bi 257)

Anamnese:

Eltern blutsverwandt ersten Grades. Bereits drei Geschwister aus unbekannter Ursache in der Türkei frühzeitig verstorben. Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Stationäre Aufenthalte im Alter von 7 und 10 Monaten: schweres hirnorganisches Defektsyndrom mit hypertoner Tetraparese und anhaltenden oralen und mimischen stereotypen Hyperkinesien. Mit 13 Monaten keinerlei Fortschritt in der statomotorischen Entwicklung. Mikrocephalie.

Klinischer Befund:

Kontaktaufnahme nicht möglich. Keine statomotorischen Fähigkeiten, auch keine Kopfkontrolle. Rumpfmuskulatur hypoton, Arme normoton, Beine erheblich hyperton mit beginnender reversibler Spitzfußstellung. Reflexe seitengleich lebhaft. Unkoordiniert ausfahrende Bewegung der Arme. Erhebliche Mikrozephalie.

EEG: rechtsbetonte Allgemeinveränderung
PEG: deutlicher, leicht asymmetrischer Hydrocephalus internus
Echoencephalogramm: massive Vendrikelerweiterung zu Lasten der Seitenvendrikel
NLG: normal
Fundus: Verdacht auf Speichererkrankung

Klinische Diagnose:

Erheblicher cerebraler Defektzustand, Mikrocephalie, Verdacht auf degenerativen Prozeß.

Suralisbiopsie, Februar 1976 (im Alter von 1 Jahr, 4 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Altersgemäße Bemarkung der Nervenfasern. Überwiegende Zahl der markhaltigen Nervenfasern intakt. Vereinzelt partielle Verschmälerung und Aufspaltung des Markmantels, die an einen beginnenden Markscheidenzerfall denken lassen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

An einigen Fasern eindeutige Destruktion von Teilen des Markmantels, mehrfach Lipidkörper, kleine Markballen und Myelinfiguren im Plasmaleib der Schwann'schen Zellen. Axone überall intakt.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl an der unteren Normgrenze. Prozentuale Faserfläche auf die Hälfte reduziert. Große Fasern fehlen ganz. Bemarkung zu dünn. Im Bereich 10 - 15 µm intakte Fasern.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopische altersgemäße Myelinisation der Nervenfasern. Markscheidendestruktion an einzelnen Fasern. Morphometrisch Hinweis auf Reifungsstörung oder Entmarkung.

Verlauf:

1979 keine wesentliche Änderung des klinischen Bildes.

Abschlußdiagnose:

Infantile Cerebralparese.

Fall 4. B.V., geboren 28.3.1972 (Bi 95)

Anamnese:

Mit etwa 9 Monaten deutliche geistige und statomotorische Retardierung auffällig. Angeborene Lebervergrößerung.

Klinischer Befund:

Seitengleiche lebhafte Muskeleigenreflexe. Babinski negativ. Deutliche statomotorische Retardierung: unsicheres Sitzen mit Sitzkyphose, kein Krabbeln, ataktische Bewegungen der Arme, deutliche Muskelhypotonie. Psychische Retardierung.

EEG: o.B.
Hirnszintigramm: o.B.
PEG: Verdacht auf Hirnatrophie
Leberpunktion: kongenitale Leberfibrose

Klinische Diagnose:

Verdacht auf intrauterine oder perinatale cerebrale Schädigung. Kongenitale Leberfibrose.

Suralisbiopsie, Februar 1974 (im Alter von 1 Jahr, 11 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Relativ große Anzahl markarmer Fasern im Verhältnis zu den Fasern mit breiten Markscheiden. Kein Markscheidenzerfall oder -abbau.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Verhältnismäßig großer Anteil markloser Fasern. Markscheiden und Axone intakt. Im Plasma der Schwann'schen Zellen häufig Elzholz'sche Körperchen (ohne pathologische Bedeutung).

Morphometrischer Befund:

Normale Faserzahl. Anzahl der großen Fasern zu gering. Bemarkung in allen Faserkalibern normal.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf verzögerte Markreifung. Kein Anhalt für Lipidspeicherkrankheit, Entmarkungsprozeß oder axonale Störung. Morphometrisch Hinweis auf verzögerte Markreifung.

Verlauf:

Unter krankengymnastischer Behandlung leichte Fortschritte in der Statomotorik. Weiterer Verlauf nicht bekannt.

Abschlußdiagnose:

Verdacht auf Hirnatrophie bei frühkindlichem Cerebralschaden. Kongenitale Leberfibrose.

Fall 5. Sch. G., geboren 5.7. 1969 (Li 58)

Anamnese:

Eltern blutsverwandt. Bis zum Alter von 15 Monaten normale Entwicklung. Dann Fallneigung, kein selbständiges Gehen, deutlicher Intentionstremor.

Klinischer Befund:

Kind kann nicht stehen und sitzen. Atrophie der Ober-, Unterschenkel- und Fußmuskulatur. Spitzfußstellung beidseits und Genu recurvatum. Uvula bipartita mit endständiger Spalte des weichen Gaumens. Muskelhypotonie der unteren Extremitäten bis auf eine Hypertonie der Adduktoren. PSR und ASR nicht auslösbar. Babinski beidseits positiv. Blickrichtungsnystagmus bei Blick nach rechts.

Liquor:	geringe monozytäre meningeale Reaktion
EEG:	o.B.
EMG:	Störung im Bereich des peripheren motorischen Neurons
NLG:	Deutlich herabgesetzt.
Fundus:	o.B.

Klinische Diagnose:

Verdacht auf Sulfatid-Lipidose

Suralisbiopsie, Juli 1971 (im Alter von 2 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Fortgeschrittener Markscheidenzerfall und Abräumung der Zerfallsprodukte. Metachromatisches Material im Bereich der Markmäntel und im Hüllplasma der Schwann'schen Zellen (Cresyl-Violettfärbung).

Elektronenmikroskopischer Befund:

Viele Markfasern besitzen zu dünne Markscheiden. Zahlreiche Fasern sind durch Myelinballen und Myelinabbauprodukte verformt. Im Schwann'schen Zellplasma markloser Fasern finden sich rundliche Einschlüsse mit feinfädiger oder lamellärer Innenstruktur (Lipidspeicherkörper). Zahl der Markfasern insgesamt erheblich herabgesetzt, interstitielles Bindegewebe deutlich vermehrt.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl um die Hälfte reduziert. Fasern ab $25/u^2$ fehlen ganz. Die Bemarkung ist bei allen erhaltenen Fasern zu dünn.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopische langsam verlaufender Myleninzerfallsprozeß mit Bildung von Markabbauprodukten. Lipidspeicherkrankheit. Morphometrisch Anhalt für Entmarkung und Remyelinisation.

Abschlußdiagnose:

Metachromatische Leukodystrophie

Fall 6. D.V., geboren 28.2.1969 (Li 56)

Anamnese:

Am 25.9.1970 Pockenschutzimpfung ohne Komplikationen. Kurz darauf erstmals Antriebs- und Verhaltensstörungen vorwiegend autoaggressiven Charakters, (im Zusammenhang mit einem Umzug der Familie). In den folgenden Monaten hoch fieberhafter Infekt mit Sinusitis. Progrediente Liquor-Eiweißerhöhung.

Klinischer Befund:

Statomotorische und geistige Fähigkeiten altersentsprechend. Reflexverhalten seitengleich und regelrecht. Aggressive Verhaltensweise.

EEG: Leicht erhöhte ß-Aktivität
PEG: o.B.
Hirnszintigramm: o.B.
Doppelseitige Karotisangiographie: o.B.
Fundus: o.B.
Liquor: normale Zellzahl, Pandy positiv, Eiweiß 101 mg%

Klinische Diagnose:

Liquoreiweißerhöhung, Verdacht auf zerebralen Prozeß.

Suralisbiopsie, Mai 1971 (im Alter von 2 Jahren, 3 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Dichte und Verteilung markhaltiger Fasern erscheinen normal. Im Bereich der großkalibrigen Fasern zum Teil Markballen und Markzerfallsprodukte. Artefakte nicht auszuschließen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

An zahlreichen mittel- und großkalibrigen Fasern herdförmige Aufsplitterung des Markmantels, In- und Exvagination von Markmantelteilen sowie Markballenbildung. Zum Teil Markzerfallsprodukte im Schwann'schen Hüllplasma. Relativ

hoher Anteil des interstitiellen Raumes. Zahlreiche marklose Fasern.

Morphometrischer Befund:

Faserdichte zu gering. Fasern ab $30/u^2$ fehlen. Bemarkung der kleinen Fasern normal. Ab $7/u^2$ viel zu dünne Markscheiden.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Entmarkungsprozeß möglich, jedoch nicht mit Sicherheit von artifiziellen Veränderungen zu unterscheiden. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkungsprozeß mit Ausfall der großen Fasern und Remyelinisation.

Verlauf:

Im Mai 1972 Liquor-Eiweiß 122 mg%. Im Januar Abschwächung der Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten. PSR beidseits erloschen. Hackengang nicht möglich. Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit an den unteren Extremitäten. Im EMG Zeichen einer stattgehabten Reinnervation. Liquor-Eiweiß jetzt 66 mg%. Diagnose jetzt: postvakzinale Polyneuritis bzw. Polyneuropathie. Im Dezember 1973 vollständige Rückkehr der groben Kraft in den unteren Extremitäten. Weiterhin Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit und Abschwächung der Muskeleigenreflexe an den unteren Extremitäten. Die Diagnose einer postvakzinalen Polyneuropathie, die praktisch ausgeheilt ist, gilt als gesichert.

Abschlußdiagnose:

Postvakzinale Polyneuropathie

Fall 7. D.G., geboren 2.11.1972

Anamnese:

Mit 4 Monaten athetoide und ausfahrende Bewegungen. Schlechte Kopfkontrolle, Überkreuzen der Beine. Ataxie. Psychische Retardierung.

Klinischer Befund:

Deutliche Muskelhypotonie ohne Seitenbetonung. Ataktische Bewegung des Kopfes und der oberen Extremitäten, Sitzkyphose, leicht abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Spontanbabinski beidseits, rigide Fußgelenke mit spitzfußähnlicher Stellung.

EEG: o.B.
PEG: mäßige Verplumpung der Unterhörner, links mehr als rechts.
NLG: im unteren Normbereich

Klinische Diagnose:

Statomotorische und geistige Entwicklungsstörung, Ataxie.

Suralisbiopsie, Februar 1975 (im Alter von 2 Jahren, 3 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Zahl der markhaltigen Fasern zu gering, dazwischen relativ breite, von Markfasern freie Räume.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Vereinzelt Myelinballen im Schwann'schen Zellplasma der Markfasern sowie auch desintegrierte Myelinteile. Daneben mechanische Myelinartefakte. Freie Räume teilweise von marklosen Fasern, teilweise von kollagenem Bindegewebe ausgefüllt.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl normal. Prozentuale Faserfläche zu klein. Alle Fasern normal bemarkt. Faserspektrum unimodal. Zahl der großen Fasern reduziert, Zahl der kleinen entsprechend

erhöht.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf verzögerte Markreifung oder beginnenden Entmarkungsprozeß. Morphometrisch Anhalt für verzögerte Markreifung.

Verlauf:

1978 schwere zentrale generalisierte Muskelhypotonie mit einschießender Spastik im Bereich der unteren Extremitäten. Schwerste Gehbehinderung und erhebliche geistige Retardierung. Optikusatrophie beidseits.

Abschlußdiagnose:

Schwere motorische und geistige Retardierung unklarer Ätiologie.

Fall 8. K.H., geboren 27.12.1970 (Bi 44)

Anamnese:

Postnatale Asphyxie, Krämpfe in den ersten Lebenstagen. Entwicklung dann normal, seit dem 4. Lebensmonat erneut tonische Krämpfe beider Arme und Beine. Seither statomotorische Entwicklung eher rückläufig. Zunahme der Krampfbereitschaft (7 - 8 mal täglich).

Klinischer Befund:

Keine Kontaktaufnahme, Apathie. Ausgeprägte Mikrocephalie. Keine Kopfkontrolle. Rotierender Nystagmus. Keine Geräuschwahrnehmung. Allgemeine Muskelhypertonie. Tetraspastik, Rigor an Armen und Beinen.

EEG: Kontinuierliche generalisierte Hypsarrhythmie. Generalisiert asynchron auftretende Krampfpotentiale (entdifferenzierte Epilepsie).
Echoencephalogramm: o.B.
Rö.-Schädel: ausgeprägte Mikrocephalie
Fundus: unauffällig

Klinische Diagnose:

Geistiger und motorischer Entwicklungsrückstand bei Anfallsleiden und Tetraparese.

Suralisbiopsie, April 1973 (im Alter von 2 Jahren, 4 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Von einigen Quetschartefakten abgesehen keine Auffälligkeiten.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Kein Faserausfall mit bindegewebigem Ersatz nachweisbar. Im Axoplasma der markhaltigen Fasern stellenweise Aggregate vakuolärer Gebilde, die durch Desintegration der innersten Markscheidenlamellen entstehen, die sich loslösen und in das Axoplasma gelangen. (Artefakte). Markzerfallsprodukte und Markballen sowie einige multilammelär gebaute Einschlußkörper im Schwann'schen Zellplasma.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl auf die Hälfte der Norm erniedrigt, davon sind alle Faserkaliber gleich betroffen, da das Faserspektrum bimodal ist. Bemarkung bei allen Faserkalibern zu dünn.

Beurteilung:

Elektronenmikroskopisch Verdacht auf Entmarkungskrankheit mit disseminierter, am peripheren Nerven nur sehr gering ausgeprägter Markmantelschädigung. Sekundäre neuro-axonale Veränderungen. Morphometrisch Anhalt für Entmarkung mit Remyelinisation oder Reifungsstörung.

Verlauf:

Hirnbiopsie im Januar 1974 (Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen E 12/74 bzw. Bi 79):
Morbus Pelizaeus-Merzbacher, frühinfantiler Typ. 1976 unverändertes Krankheitsbild, Krampfleiden medikamentös

nicht völlig einstellbar.

Abschlußdiagnose:

Orthochromatische Leukodystrophie (Morbus Pelizaeus-Merzbacher , frühinfantiler Typ)

Fall 9. G.Ch., geboren 9.11.1972 (Bi 225)

Anamnese:

Geburt und frühkindliche Entwicklung regelrecht. Nach 1 Jahr zunehmender Gewichtsrückstand bei gutem Appetit, erhebliche Verschmächtigung der Muskulatur, sehr rasche Ermüdbarkeit beim Laufen, Watschelgang.

Klinischer Befund:

Ausgeprägte Muskelhypotonie und Hypotrophie der unteren Extremitäten, des Rückens, des Beckens und der Glutealmuskulatur. Im Bereich der Waden mäßige Pseudohypertrophie. Ausgeprägte Lendenlordosierung. PSR beiderseits nicht auslösbar. Übrige Reflexe o.B. Kind klettert an sich selbst hoch.

EMG: verlängerte mittlere Potentialdauer und zahlreiche hochgespannte Potentiale (Verdacht auf spinale Schädigung).

Klinische Diagnose:

Verdacht auf neurogene (spinale) Muskelatrophie

Suralisbiopsie, September 1975 (im Alter von 2 Jahren, 10 Monaten)

Lichtmikroskopischer Befund:

Zahlreiche marklose und markarme Fasern zwischen den bemarkten Axonen, insgesamt altersentsprechendes Bild.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Quetschartefakte, sonst keine Auffälligkeiten.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl reduziert. Interstitium vermehrt. Unimodales Faserspektrum. Fasern ab $30/u^2$ fehlen ganz. Bemarkung bei den Fasern von 7 - $15/u^2$ und ab $22/u^2$ zu dünn, von 15 - $22/u^2$ normal.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch keine pathologischen Veränderungen am Nervus suralis. Muskelbioptisch neurogene, wahrscheinlich spinale Muskelatrophie. Morphometrisch Hinweis auf Faserreifungsstörung.

Verlauf:

Im Januar 1977 keine merkbare Verschlechterung des Krankheitsbildes. Neurologischer Befund unverändert. Normale geistige Entwicklung. August 1977: Krankheitsbild beschränkt sich weitgehend auf den Beckengürtel.

Abschlußdiagnose:

Spinale Muskelatrophie (Beckengürteltyp)

Fall 10. K.M., geboren 1.4.1970 (Bi 202)

Anamnese:

Bis zum Alter von 4 1/2 Jahren unauffällige Entwicklung bis auf familiär bedingtes Stammeln und Stottern. Dann Unsicherheit beim Treppensteigen sowie bei der freien Bewegung im Raum.

Klinischer Befund:

Macrocephalus. Erhebliche Einschränkung der Sehkraft. Gestörte Sprachentwicklung (Stottern und Stammeln). Leichte geistige Retardierung. Physiologisches Reflexverhalten. Pseudo-Babinski.

Augenärztliche Untersuchung: Optikusatrophie und Makuladegeneration beidseits.

EEG: Pathologische amplitudenhohe 3/Sec.-Aktivität, konstanter Krampfherd rechtstemporal

Echo-Encephalogramm: Erweiterung des dritten Ventrikels
Hirn-Szintigramm: o.B.
PEG: Hydrocephalus beidseits

Klinische Diagnose:

Optikusatrophie und Makuladegeneration beidseits.
Verdacht auf Morbus Spielmeyer-Vogt

Suralisbiopsie, April 1975 (im Alter von 5 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Normaler Aufbau des Nerven, altersentsprechende Verteilung markreicher und markarmer Fasern.

Elektronenmikroskopischer Befund:

An zahlreichen mittel- und großkalibrigen Markfasern herdförmige Destruktionen des Markmantels mit Markballenbildung im äußeren Schwann'schen Hüllplasma. Manche dieser Strukturen entsprechen ,u-Körpern (Elzholz'schen Körpern und Renaultbodies). Keine spezifischen Speicherkörperchen. Axone intakt. Keine Vermehrung des interstititellen Bindegewebes.

Morphometrischer Befund:

Normalbefund.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Ceroidlipofuscinose nicht nachweisbar, aber auch nicht auszuschließen (altersentsprechender Myelinumbau oder beginnender Entmarkungsprozeß?).Morphometrisch kein Hinweis auf pathologische Veränderungen.

Verlauf:

Noch im selben Monat Nachweis einer Ceroidlipofuscinose durch Hirnbiopsie (Institut für Klinische Neuropathologie, Krankenhaus Bremen-Ost und Abteilung für Neuropathologie, Nervenkliniken der Universität Göttingen).

In den folgenden Jahren völlige Erblindung, Verlust des Hörvermögens, verwaschene Sprache, Verlust der Gehfähigkeit (Beine spastisch), Verlust der erlernten Fähigkeiten. 1979 erstmals generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle.

Abschlußdiagnose:

Morbus-Spielmeyer-Vogt.

Fall 11. P.M., geboren 17.2.1968 (Bi 113)

Anamnese:

Im Mai 1973 fieberhafter Infekt mit kruppartigen Symptomen. Danach allmählicher Verlust der Gehfähigkeit. Im Juli 1973 Diagnosestellung Polyneuroradikulitis. Im November 1973 Erhärtung der Diagnose durch Liquorpunktion (Eiweißerhöhung bei normaler Zellzahl). Trotz mehrfacher stationärer Aufenthalte (Therapie mit Dekortilen, Neurobion und Movelan) keine Besserung des Krankheitsbilds.

Klinischer Befund:

Ausgeprägte Schwäche der Bein- und Rumpfmuskulatur sowie der oberen Extremitäten. Kind kann nicht aufstehen, nicht frei gehen, sich nur mit Mühe zum Sitzen hochziehen. Muskeleigenreflexe und Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Keine Sensibilitätsstörungen.

Liquor: Gesamteiweißerhöhung (143 mg%), 14/3 Zellen.
Fundus: o.B.
EMG: massiv pathologische Spontanaktivität (Fibrillationspontentiale, positive Denervierungswellen.)
NLG: erheblich verlangsamte NLG

Klinische Diagnose:

Therapieresistente Polyneuroradikulitis

Suralisbiopsie, Mai 1974 (im Alter von 6 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Verschiebung der Relation zwischen dicken und dünnen Fasern zu Gunsten der dünnen Fasern mit schmaler Markscheide. Diese Fasern zeigen häufig invaginierte und atypisch konfigurierte Markmäntel im Querschnitt. Leichte Vermehrung der Schwann'schen Zellkerne.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Reste eines vorangegangenen Markscheidenzerfalls mit Markballenbildung und Markscheidenabsprengungen. Mehrfach dicke Axone mit nur wenigen Myelinlamellen. Kein axonaler Prozess. Zahlreiche marklose Axone mit beginnender Remyelinisation. Angedeutete Zwiebelschalenformationen.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl reduziert. Bemarkung normal. Atypisches Faserspektrum mit zweitem Gipfel bei sehr großen Fasern, wohl durch Zwiebelschalenbildung bedingt.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch disseminierter Markscheidenuntergang, Remyelinisation und Axonsprossung bei leichter Vermehrung der Schwann'schen Zellen. Differentialdiagnostische Hinweise: Neurale Muskelatrophie, Morbus Refsum, Diabetes, allergische Neuraldikulopathie. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkung und Remyelinisation.

Verlauf:

Zunächst weitere Verschlechterung des Krankheitsbilds (selbständiges Aufsitzen nicht mehr möglich, Arme und Hände völlig gelähmt, Gaumensegelparese). Nach Einleitung einer Kombinationstherapie im August 1974 mit Imurek und Decortin deutliche Besserung des Krankheitsbilds. Im September 1976 fast völlige Wiederherstellung bei gutem Allgemeinbefinden (sehr diskrete Restschwäche im Bereich der unteren Extremitäten).

Abschlußdiagnose:

Chronische Polyneuroradikulitis

Fall 12. R.U., geboren 10.3.1962 (Bi 13)

Anamnese:

Unauffällige Entwicklung bis zum 8. Lebensjahr. Im Verlauf des 9. Lebensjahres drei mal große tonisch-klonische Anfälle, beginnende Koordinationsstörungen und Nachlassen in der schulischen Leistung.

Klinischer Befund:

Deutlicher Vertikal- und Horizontalnystagmus, Schwerhörigkeit. Unsicherer Gang mit leichter Rechtswendung. PSR und ASR beidseits gesteigert, rechts stärker als links. Babinski rechts fraglich positiv. Gordon und Oppenheim rechts positiv. Uvula und Zungenspitze weichen leicht nach rechts ab. Schwere Koordinationsstörung.

Liquor: leichte Eiweißvermehrung von 75 mg% bei unauffälligem Zellgehalt.
Rö.-Schädel: o.B.
Hirnszintigramm: o.B.
Echo-Encephalogramm: leichte Seitenverschiebung im Endecho
EEG : pathologische Allgemeinveränderung, Herdbefund temporobasal rechts, später über der gesamten rechten Hemisphäre
Karotisangiographie: o.B.
PEG: mäßiger Hydrocephalus internus
Fundus: temporale Abblassung der Papille links, keine Stauungspapille
Audiogramm: Schall-Leitungsschwerhörigkeit beidseits

Klinische Diagnose:

DD schwerer cerebraler Abbauprozeß oder Hirntumor

Suralisbiopsie, Oktober 1971 (im Alter von 9 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Deutliche Minderung der Zahl großkalibriger Markfasern. Viele Markscheiden erscheinen zu dünn.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Relatives Überwiegen der mittel- und kleinkalibrigen Fasern. Die mittelkalibrigen Fasern besitzen überwiegend zu dünne Markscheiden. Massive Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes. Keine eindeutigen Myelinzerfalls- oder Abbauprodukte.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl im Normbereich. Prozentuale Faserfläche zu gering. Anteil der großen Fasern zu niedrig. Große Fasern relativ zu dünn bemarkt.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Zustand nach Markfaserausfall mit konsekutiver endoneuraler Fibrose. Hinweise auf einen Entmarkungsprozeß (partielle Entmarkung oder unvollständige Wiederbemarkung). Morphometrisch Anhalt für Entmarkung mit Remyelinisation oder Reifungsstörung.

Verlauf:

In den folgenden Monaten deutlich progredienter Krankheitsverlauf. Hypoglossus- und Glossopharyngeusparese rechts. Facialisparese links. Verlust der Kopfkontrolle und des Standvermögens. Linksbetonte Tetraspastik. Bulbäre Sprache. Zunahme der Koordinationsstörungen. Hirnbiopsie im Dezember 1971 (Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen E 737/71): Massive entzündliche Infiltration des Marklagers (Umgebung eines Hirnabszesses oder Randzone der sklerosierenden Entzündung des Hemisphärenmarks im Sinne einer Schilder'schen Erkrankung). Späterer Verlauf nicht bekannt.

Abschlußdiagnose:

Schilder'sche Erkrankung

Fall 13. Sch.F., geboren 29.10.1963 (Bi 242)

Anamnese:

Geburt durch Sectio wegen Übertragung von 4 Wochen. Zunächst unauffällige Entwicklung. Im Alter von 2 Jahren spastische Diplegie. Danach allmählicher Verlust des Sprechvermögens und Abnahme der motorischen Funktionen.

Klinischer Befund:

Rechtsbetonter Strabismus divergens. Spastische Tetraplegie mit überwiegendem Beugetonus der oberen Extremitäten bei distal betonter Muskelatrophie. Überwiegender Strecktonus der unteren Extremitäten mit fixierten Spitzfüßen und distal betonter Muskelatrophie. Reflexe lebhaft seitengleich. ASR links mit erschöpflichem Klonus auslösbar. Babinski rechts fraglich positiv. Vollständiger Sprachverlust bei erhaltenem Sprachverständnis. Kontakt gut herstellbar, emotionale Äußerungen gut erkennbar.

Rö.-Schädel: etwas entkalkte Sella, sonst unauffälli
EEG: o.B.
Echo-Encephalogramm: o.B.
NLG: normal
Fundus: etwas getrübter Makularand beidseits, links mehr als rechts
Liquor: relative Gamma-Globulin-Erhöhung bei erniedrigter Vorfraktion
Knochenmarksbefund: kein Hinweis auf Speicherzellen
Labor: Myeloperoxidase um 50 % erniedrigt. Leukozyten-Inhibitions-Test: deutlich positiv

Klinische Diagnose:

Verdacht auf degenerativen Prozeß, z.B. Morbus-Spielmeyer-Vogt.

Suralisbiopsie, Dezember 1975 (im Alter von 12 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Im Faserlängsschnitt häufige Ex- und Invaginationen der

Markmäntel. An einzelnen Stellen am Innenrand der Markscheiden feinste Granula.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Markfasern und marklose Fasern weitgehend intakt. Zahlreiche Markfasern zeigen Zerfallsvorgänge am Markmantel, wobei jeweils nur Teile der Markscheide betroffen sind. Man findet Aufsplitterung und Markballenbildung sowie Auflösung der Marklamellen. Seltener sind auch am Innenrand des Markmantels derartige Veränderungen erkennbar. Im Schwann'schen Hüllplasma zahlreicher Fasern rundliche, ovale und längliche Einschlüsse, deren Inhalt überwiegend verloren gegangen ist (Fixierung nicht optimal). Im Plasma dieser Zellen außerdem Vermehrung des endoplasmatischen Reticulums als Zeichen erhöhter Proteinsynthese-Aktivität. Die Einschlußkörper finden sich meist unabhängig von Markscheidenzerfall. Einige Fasern zeigen Quetschartefakte.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl auf Kosten der großen Fasern vermindert. Vermehrung des Interstitiums. Die kleinen Fasern sind zu dünn bemarkt. Der zweite Fasergipfel liegt bei relativ niedrigem Kaliber.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch herdförmiger, disseminierter Myelinzerfall geringen Grades. Verdacht auf Speicherkrankheit (z.B. Morbus Krabbe, Mucopolysaccaridose, Mucolipidose, generalisierte GM 1-Gangliosidose). Ceroidlipofuscinose nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen. Morphometrisch Anhalt für Faseraufbaustörung.

Verlauf:

Laborchemisch Ausschluß von metachormatischer Leukodystrophie, GM 1-Gangliosidose, Morbus Tay-Sachs, Morbus Sandhoff, Morbus Krabbe, Mucopolysaccaridose, Mucolipidose und Aminosäurenstoffwechselstörung. Im Mai 1976 unverän-

dertes Krankheitsbild.

Abschlußdiagnose:

Speichererkrankung (z.B. Fucosidose, juvenile Sulfatidose Typ Austin, Morbus Bielschowski, Morbus Spielmeyer-Vogt, Morbus Niemann-Pick, Morbus Hallerforden-Spatz).

Fall 14. P.S., geboren 10.2.1961 (Bi 210)

Anamnese:

1970 Herpes Zoster am unteren Thoraxbereich links. 4 Wochen nach einer Pockenschutzimpfung im Februar 1972 ziehende Schmerzen in der Wadenmuskulatur beidseits, in der Folge Erschwerung des Treppensteigens, Kraftlosigkeit bei längerem Gehen und beim Turnen.

Klinischer Befund:

Nervendehnungsempfindlichkeit an beiden Beinen. Fersengang beidseits erschwert, keine sichere Fußheberschwäche. Beugung in Kniegelenk beidseits mit verminderter Kraft. Subjektiv Kribbeln in den Waden, Schweregefühl in den Beinen nach Belastung.

EEG: kein sicher pathologischer Befund
EMG: aktiver Denervierungsprozeß
NLG: Verminderung der NLG im N. Tibialis beidseits und im N. Peronaeus beidseits.

Klinische Diagnose:

Polyneuropathie unklarer Genese.

Suralisbiopsie, Juli 1975 (im Alter von 14 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Kein Faserausfall erkennbar. Vermehrung der Schwann'schen Zellkerne.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Herdförmiger Markmantelzerfall, Markballen und Markzer-

fallsprodukte im inneren und äußeren Hüllplasma der Markscheiden. Bei einigen Fasern zerfällt die gesamte Markhülle. Vermehrte Granula sowie Lipopigment im Schwann'schen Zytoplasma. Nervenfasern mit mittlerer Markscheidenbreite rarifiziert. Mehrfach remyelinisierte Fasern.Deutliche Verdickung der Blutgefäße im Peri- und Endoneurium.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl auf Kosten aller Faserkaliber etwa um die Hälfte reduziert. Interstitium vermehrt. Ausfall der größten Fasern. Die kleinen Fasern sind zu dünn bemarkt, die größeren Fasern sind relativ dick bemarkt.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf Entmarkungsneuropathie leichten Grades, langsam verlaufend, mit Remyelinisationsvorgängen. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkung mit Remyelinisation.

Verlauf:

Nach einem Jahr weitgehend unverändertes Krankheitsbild. Keine Progredienz. Eine 2. Suralisbiopsie (August 1976) bestätigt den ersten Befund.

Abschlußdiagnose:
Polyneuropathie unklarer Genese.

Fall 15. B.M., geboren 3.8.1957 (Bi 104)

Anamnese:

Mit drei Jahren Ductus Botalli-Operation. Danach erstmals watschelnder Gang und Gehschwierigkeiten aufgefallen. Fallneigung. Keine eindeutige Progredienz des Leidens feststellbar.

Klinischer Befund:

Deutliche Gangunsicherheit. Grobe Kraft allgemein leicht

herabgesetzt, besonders im Bereich der Peronei (angedeuteter Steppergang). Hackengang nicht möglich. Muskeleigenreflexe an den Armen schwach, an den Beinen nicht auslösbar. Koordination unauffällig. Leichte Herabsetzung der Schmerzsensibilität. Geistige Entwicklung normal.

NLG: extrem verlangsamt
EMG: rarefizierte Muster mit Riesenpotentialen
PEG: o.B.
Fundus: o.B.

Klinische Diagnose:

Verdacht auf neurale Muskelatrophie (Typ Charcot-Marie-Tooth).

Suralisbiopsie, April 1974 (im Alter von 16 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Weitgehende Verarmung an markhaltigen Fasern bei Zunahme des kollagenen Bindegewebes. Weit über die Hälfte der markhaltigen Nervenfasern sind ausgefallen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Neben entmarkten Axonen Anzeichen einer Re- bis Hypermyelinisation. Stellenweise Markballen und Markzerfallsprodukte isoliert im Gewebe (keine Myelophagen). Vermehrung der Schwann'schen Zellen ohne Zwiebelschalenbildung. Marklose Axone überwiegend erhalten.

Morphometrischer Befund:

Weitgehender Markfaserverlust. Restfasern zu 90 % aus der Gruppe der kleinen Fasern mit dünnen Markscheiden, übrige Fasern zum Teil erheblich überbemarkt. Prozentuale Faserfläche nur 2 %.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch sowie morphometrisch Entmarkungs-Neuropatie mit ausgedehntem Markfaseruntergang, konsekutiver endoneuraler Fibrose und Re- bis Hypermyelinisation.

Verlauf:

1977 Hypertrophie der Wadenmuskeln. Watschelgang. Parese der Knîestrecker. Areflexie der unteren Extremitäten. Sensibilität intakt. Unterschiedlich auftretende Schmerzen in beiden Oberschenkeln. Normale geistige Entwicklung.

Abschlußdiagnose:

Neurale Muskelatrophie (Typ Charcot-Marie-Tooth).

Fall 16. B.H., geboren 8.8.1955 (Bi 91)

Anamnese:

Mit 16 Jahren Motorradunfall (Commotio cerebri und Schädelfraktur). Ein Jahr später Schweregefühl in den Oberschenkeln und rasche Ermüdbarkeit. Konzentrationsschwierigkeiten.

Klinischer Befund:

Dysplasien in Form von Hohlfuß-Bildung mit Krallenstellung der Zehen, Hühnerbrust und gotischem Gaumen. Kein Hackengang möglich. Blickrichtungsnystagmus nach links. Muskeltonus durchgehend herabgesetzt. Grobe Kraft der unteren Extremitäten deutlich reduziert. Muskelatrophien im Bereich der kleinen Fuß- und Handmuskeln. Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten nicht auslösbar, an den unteren Extremitäten PSR beidseits angedeutet positiv. Bauchhautreflexe seitengleich positiv. Fragliche Sensibilitätsausfälle im Bereich der unteren Extremitäten. Normale geistige Entwicklung.

Liquor-Elektrophorese: Erniedrigung der Vor-Fraktion bei leichter Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion.
EEG: geringe Allgemeinveränderung
NLG: extrem niedrig
EMG: keine Riesenpotentiale
Labor: keine metachromatischen Substanzen im Urin

Klinische Diagnose:

Verdacht auf orthochromatische Leukodystrophie. Polyneuritisches Syndrom.

Suralisbiopsie, Januar 1974 (im Alter von 18 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Erhebliche Reduktion der Zahl markhaltiger Fasern. Typische Zweibelschalenformationen, zum Teil leer. Mehrfach Markballen im Schwann'schen Cytoplasma. Vermehrung der Schwann'schen Zellen auch außerhalb der Zwiebelschalenformationen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Wesentlich häufiger als lichtmikroskopisch erkennbar sind Markzerfallsvorgänge an der Außenfläche der Markmäntel zu erkennen. Die "leeren" Formationen enthalten marklose Axone. Kein Anhalt für axonale Regeneration oder Remyelinisation.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl auf 12 % der Norm erniedrigt. Prozentuale Faserfläche nur 3 %. Faserspektrum unimodal. Keine Fasern über 40 $/u^2$ erhalten. Fasern von 10 - 30 $/u^2$ zu dick bemarkt (Zwiebelschalen).

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch sowie morphometrisch Entmarkungs-Neuropathie mit Schwannzell-Poliferation und Zwiebelschalenformationen, z.B. hypertophische Neuritis (Typ Dejerine-Sottas), z.B. neurale Muskelatrophie (Typ Charcot-Marie-Tooth).

Abschlußdiagnose:

Entmarkungsneuropathie (Déjerine-Sottas oder Charcot-Marie-Tooth).

Fall 17. P.T., geboren 18.3.1949 (Bi 229)

Anamnese:

Zwillingsgeburt mit Klumpfüßen beidseits, diese später mehrfach operativ korrigiert. Bis zur Pubertät normale Entwicklung, dann Nachlassen der schulischen Leistungen. Seit 3 Jahren zunehmende Verlangsamung, Antriebsminderung und Gedächtnisstörungen. Möglicherweise leichter Rückgang der Brustmuskulatur, Waden schon immer sehr schmächtig.

Klinischer Befund:

Arachnodaktylie beider Hände. Kontraktur beider Sprunggelenke bei Zustand nach Op.. PSR rechtsbetont, ansonsten unauffälliger Reflexstatus. Atrophie der supra- und infraspinalen Schultergürtelmuskulatur. Atrophie der Wadenmuskulatur und des M. Tibialis anterior beidseits. Hackengang erheblich erschwert. Psychisch: Antriebsarm, stark verlangsamt. Intelligenzminderung.

EEG: normal
EMG: distal betonte, neurogene Schädigung an den unteren Extremitäten
NLG: NLG des N.Peronäus und Tibialis rechts verlangsamt
Rö.-Schädel: o.B.
Hirnszintigramm: o.B.
Fundus: o.B.

Klinische Diagnose:

Peripher neurogene Muskelatrophie im Bereich beider Unterschenkel. Verdacht auf Schizophrenia simplex.

Suralisbiopsie, Oktober 1975 (im Alter von 26 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Keine Besonderheiten am Nervenquerschnitt.

Elektronenmikroskopischer Befund:

An einigen Stellen Quetschartefakte der Markscheiden, zum Teil abgesprengte Markmantelteile im Axoplasma (ebenfalls artefiziell). Das Zahlenverhältnis zwischen markhaltigen und marklosen Fasern erscheint normal. Keine entzündlichen Veränderungen.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl normal. Im Faserspektrum ist der zweite Gipfel zu kleineren Kalibern verschoben. Bemarkung uneinheitlich. Zwischen 8 und 15 $/u^2$ zu dünne Markscheiden. Bei 25 $/u^2$ Häufung von stark bemarkten Fasern.

Beurteilung:

Licht-und elektronenmikroskopisch Normalbefund. Muskelbioptisch neurogene, wahrscheinlich spinale Muskelatrophie. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkungsneuropathie mit Regeneration und Remyelinisation.

Abschlußdiagnose:

Neurogene Muskelatrophie.Borderline-Syndrom, vorwiegend mit Zwangssymptomatik.

Fall 18. K.B., geboren 22.1.1941 (Bi 269)

Anamnese:

Schleichender Beginn der Erkrankung mit 27 Jahren (damals häufiges Einknicken in den Fußgelenken beim Gehen). Jetzt zunehmend Kraftlosigkeit in den Beinen und Armen. Kann nicht mehr als 1 km gehen.

Klinischer Befund:

Muskeleigenreflexe beidseits abgeschwächt, rechts stärker als links. Angedeutete Atrophien der Peroneus- und Fußmuskeln. Grobe Kraft vermindert mit Betonung der unteren Extremitäten. Hypästhesie von den Knien an abwärts beidseits. Unsicheres Gangbild mit angedeutetem Steppergang bei Fußheberschwäche. Hackengang unmöglich.

EEG: Flaches Ermüdungs-EEG
NLG: Motorische NLG verringert.

Klinische Diagnose:

Verdacht auf neurale Muskelatrophie.

Suralisbiopsie, März 1976 (im Alter von 35 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Weitgehender Ausfall der großkalibrigen Markfasern. Deutliche Vermehrung der Schwann'schen Zellen. Zahlreiche regenerierte Axonbündel ohne Anhalt für eine Wiederbemarkung.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Nahezu vollständiges Fehlen der großkalibrigen Markfasern. Die erhaltenen kleinen und mittleren Markfasern zeigen häufig Veränderungen des Markmantels in Form von Markballenbildung. Mehrfach finden sich auch größere Markmantelanteile vom Axon abgehoben und kollabiert. Vereinzelt liegen Anhaltspunkte für eine axonale Störung vor (Vacuolenbildung im Axoplasma, Anhäufung von Mitochondrien und Lysosomen). Vereinzelt angedeutete Zwiebelschalenformationen. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Reichlich marklose Fasern (präexistente marklose Axone und Axonregenerate).

Morphometrischer Befund:

Faserzahl reduziert durch völligen Ausfall schon der mittleren Fasern. Bemarkung äußerst dünn, besonders im Bereich um 7 $/u^2$

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf neurale Muskelatrophie. Differentialdiagnostisch möglich: Morbus Refsum, Roussy-Levy-Syndrom, Neuropathien bei Morbus Friedreich, sensorische Neuropathie. Morphometrisch Hinweis auf Markabbauprozeß mit Remyelinisation.

Abschlußdiagnose:

Neurale Muskelatrophie.

Fall 19. Sch. I., geboren 28.1.1938 (Bi 80)

Anamnese:

Zwei Kinder der Patientin starben im Alter von 3 bzw. 4 Monaten an einer akut verlaufenden Encephalitis, wobei es sich nach den auoptischen Befunden um eine Viruserkrankung gehandelt haben müßte.

1970 erstmals Sensibilitätsstörungen im Trigeminusbereich rechts. In der Folgezeit rezidivierend Sensibilitätsstörungen in Form von Hypästhesien und Parästhesien im Bereich beider Beine, rechtsbetont. 1972 passagerer Schwankschwindel. Zwischenzeitlich auch Hypästhesien im Bereich beider Hände. Keine Besserung unter Corticosteroidtherapie. Jetzt brennende und stechende Schmerzen im Bereich beider Beine, bei Belastung zunehmend.

Klinischer Befund:

Würgreflex nicht auslösbar, Hirnnerven sonst o.B. Muskeleigenreflexe seitengleich auslösbar, ASR beidseits deutlich abgeschwächt. Geringe Kraftminderung im Bereich des rechten Beines. Proximal strumpfförmig begrenzte taktile Hypästhesie, Thermhypästhesie und Hyperalgesie im Bereich beider Beine, rechts bis zum Leistenband, links bis zum oberen Drittel des Oberschenkels. Beim Stehen, Gehen und Sitzen sofortige intensive Akrozyanose im Bereich der unteren Extremitäten.

Liquor: 7/3 Zellen, zytologisch einzelne lymphoide Zellen. Geringe Gammaglobulinerniedrigung.
EEG: Unter Hyperventilation intensive paroxysmale Dysrhythmie, bei Kontrolluntersuchung völlig unauffällig.
Fundus: o.B.

Klinische Diagnose:

Verdacht auf Encepholomyelitis diseminata
Verdacht auf Slowviruserkrankung
Verdacht auf neuroaxonale Dystrophie

Suralisbiopsie, Januar 1974 (im Alter von 36 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Verminderung der großkalibrigen Markfasern.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Vereinzelt große entmarkte Axone, Pakete von Schwannzellausläufern, vermehrtes endoneurales Bindegewebe, vermehrt γ-Granula im Hüllplasma. Einige vesikuläre Markabbauprodukte und Glykogen in Vakuolen im Axoplasma.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl und Faserverteilung normal. Bemarkung der verschiedenen Faserkaliber uneinheitlich. Es überwiegen dünne und dicke Markscheiden, besonders im Bereich der Fasern von 20 - 45 $/u^2$.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Zustand nach Polyneuropathie leichten Grades vom Entmarkungstyp mit begleitender endoneuraler Fibrose. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkung mit Re- bis Hypermyelinisation.

Verlauf:

1975 wird der Verdacht auf ein familiäres Antikörpermangelsyndrom erhoben (Inkonstante IG-G-Erniedrigung). 1977 keine wesentliche Veränderung des neurologischen Befundes.

Abschlußdiagnose:

Polyneuropathie bei Antikörpermangelsyndrom.

Fall 20. B.R., geboren 1.3.1935 (Bi 213)

Anamnese:

Atypische, spätauftretende und nur langsam progrediente familiäre Neuropathie mit bevorzugtem Befall der Hand- und Beinmuskulatur sowie distal betonten leichten Sensibilitätsstörungen. Zwillingsbruder, Vater und dessen Vetter zeigen ein nahezu identisches klinisches Bild.

Klinischer Befund:

Schwach auslösbare Muskeleigenreflexe bei beidseitig fehlendem ASR und lebhaften Bauchhautreflexen. Atrophie und leichte Schwäche der kurzen Fingermuskulatur. Rechtsbetonte Zehenheberschwäche, leichter Steppergang beidseits. Handschuh- bzw. strumpfförmige Sensibilitätsstörungen. Hirnnerven o.B.

EEG: o.B.
NLG: motorisch leicht erniedrigt, sensibel nicht ableitbar
EMG: Riesenpotentiale
Liquor: o.B.

Klinische Diagnose:

Unklare familiäre Polyneuropathie (z.B. neurale Muskelatrophie, z.B. hypertrophische Neuritis Typ Dejerine-Sottas, z.B. familiäre Amyloidose).

Suralisbiopsie, Juli 1975 (im Alter von 40 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Erhebliche Reduktion der Zahl markhaltiger Nervenfasern, besonders der großkalibrigen Fasern. Mehrfach angedeutete Zwiebelschalenformationen. Zahl der Schwann'schen Zellen deutlich erhöht. Verbreiterung des endoneuralen Bindegewebes. Keine Anhaltspunkte für Amyloid.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Etwa die Hälfte der Nervenfaserbündel bestehen aus marklosen Fasern. Zwiebelschalenbildung von nur mäßiger Dicke im Bereich der markhaltigen Fasern. Beginnender oder fortgeschrittener Markmantelzerfall bei zahlreichen Markfasern, meist an der inneren oder äußeren Oberfläche der Mark-

scheide beginnend, vereinzelt Markabbauprodukte. Keine spezifischen Speicherkörperchen nachweisbar. Axone intakt.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl durch Ausfall der Fasern ab 40 $/u^2$ stark vermindert. Entmarkung deutlich an den Fasern von 10 bis 20 $/u^2$. Die größeren Fasern haben relativ dicke Markscheiden.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Entmarkungs-Neuropathie ohne Zeichen einer erfolgreichen Remyelinisation. Verdacht auf neurale, peroneale Muskelatrophie (Charcot - Marie - Tooth). Andere familiäre Entmarkungsneuropathien morphologisch nicht auszuschließen. Morphometrisch Hinweis auf Re- bis Hypermyelisation.

Verlauf:

Nicht bekannt.

Abschlußdiagnose:

Neurale Muskelatrophie (Typ Charcot-Marie-Tooth).

Fall 21. S. J., geboren 16.7.1932 (Bi 251)

Anamnese:

Seit etwa 8 Jahren progrediente spastische Paraparese der Beine und spastische Lähmung des linken Armes. Kontinuierliche Zunahme der Bewegungsunfähigkeit ohne Remissionen. In den letzten Jahren zusäztlich Blasenstörungen. 1973 wurde erstmals die Diagnose multiple Sklerose gestellt.

Klinischer Befund:

Blickrichtungsnystagmus nach rechts. Im Facialisbereich Schwäche des linken Mundastes. Skandierende Sprache. Spastische Paraparese beider Beine (links keine Motilität, rechts Dorsalflexion möglich). Beinmuskulatur mäßig

atrophisch. Beinhalteversuch nicht möglich. Spastik des linken Armes, grobe Kraft der linken Hand deutlich abgeschwächt. Leichter Intentionstremor. Sensibilität: Vibrationsempfinden und Zahlenerkennen deutlich gestört.

Fundus: Temporale Abblassung an der rechten Papille
Liquor: 15/3 Zellen, EQ 0,61. Mäßig ausgeprägte lymphozytäre meningeale Reaktion.
EEG: o.B.
Rö.-Schädel: o.B.
EMG: Störung im Bereich des peripheren motorischen Neurons.
NLG: verlangsamt

Klinische Diagnose:

V.a. Encephalomyelitis disseminata

Suralisbiopsie, Januar 1976 (im Alter von 43 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

In einigen Faszikeln Minderung der Zahl groß- und mittelkalibriger Fasern. Andere Faszikel erscheinen normal. Stellenweise Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die Gefäßwände innerhalb des Nerven erscheinen verdickt.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Ausfall großkalibriger Markfasern bestätigt. An ihrer Stelle befinden sich regenerierende, marklose Axonbündel, von Schwann'schen Zellen umgeben. Daneben entmarkte Fasern, zum Teil Remyelinisierung. Die Schwann'schen Zellen zeigen Zeichen erhöhter Aktivität der Proteinsynthese, vermutlich im Zuge der Remyelinisierung. Entmarkungsprozesse selbst lassen sich nicht nachweisen, keine Markabbauprodukte. An den Axonen keine Auffälligkeiten. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Keine entzündlichen Infiltrate.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl durch Teilausfall der großen Fasern reduziert. Linksverschiebung des 2. Fasergipfels. Vorhandene große

Fasern haben zu dicke Markscheiden, die kleinen Fasern dagegen sind zu dünn bemarkt. Interstitium vergrößert.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch herdförmige Entmarkung geringen Ausmaßes mit Axonsprossung und Remyelinisierung. Auffällig verdickte Wände der Gefäßnerven. Verdacht auf Entmarkungsneuropathie. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkungsneuropathie mit Remyelinisation.

Verlauf:

Unter Lioresal- und Cortisontherapie deutliche Rückbildung der Spastik, vor allem am linken Arm. Weiterer Verlauf nicht bekannt.

Abschlußdiagnose:

Encephalomyelitis disseminata.

Fall 22. B.E., geboren 2.10.1920 (Bi 239)

Anamnese:

Seit der Kindheit enchondrale Dysostose mit zunehmenden Knochen- und Gelenkveränderungen. Jetzt zunehmende Gehstörungen.

Klinischer Befund:

Reflexe seitengleich schwach auslösbar. Keine pathologischen Reflexe. Abducensparese beidseits. Erhebliche linksbetonte Schwäche bei Arm- und Beinhalteversuchen.

EEG: o.B.
EMG: Riesenpotentiale. Rarefiziertes Muster. Verdacht auf Vorderhornerkrankung.
Fundus: o.B.
Hirnszintigramm: o.B.
Liquor: starke Erhöhung der Gammafraktion. Mäßige lymphozytäre Reaktion.
NLG: erheblich verzögert.

Klinische Diagnose:

Erkrankung des peripheren Nervensystems unbekannter Ätiologie. Verdacht auf neurale Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth).

Suralisbiopsie, Dezember 1975 (im Alter von 55 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Leichte Minderung der Zahl großkalibriger Markfasern. Keine Markzerfallsvorgänge, keine Markabbauprodukte. Keine entzündlichen Veränderungen.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Partieller Ausfall der dicken Markfasern, an deren Stelle Axonregenerate und Schwann'sche Zellen mit fein verzweigten Ausläufern. Vereinzelt Myelinabbauprodukte ohne strukturelle Veränderungen der Myelinscheide selbst. Remyelinisierung an mehreren mittelkalibrigen Fasern.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl auf Kosten der großen Fasern vermindert. Kleine Fasern haben zu dünne Markscheiden, große Restfasern zu stark bemarkt. Faserspektrum unimodal. Vergrößerung des interstitiellen Raumes.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf abgelaufene Neuropathie mit Ausfall großkalibriger Markfasern, Axonregeneration und teilweise Remyelinisierung. Kein sicherer Anhalt für Progredienz des Prozesses, deshalb neurale Muskelatrophie unwahrscheinlich aber nicht völlig ausgeschlossen. Morphometrisch Anhalt für Entmarkungsneuropathie mit Re- bis Hypermyelinisation.

Verlauf:

Rückbildung der Abducensparese. Nach Ablauf von 4 Jahren keine wesentliche Progredienz des Krankheitsbildes.

Abschlußdiagnose:

Neurale Muskelatrophie (Typ Charcot-Marie-Tooth).

Fall 23. Sch. F., geboren 22.8.1917 (Bi 250)

Anamnese:

Seit 1968 unklare entzündliche Erkrankung des ZNS. Zuvor 15 Jahre lang chronische Trichloräthylenintoxikation. In einer langen Kette von Gutachten wurden verschiedene Krankheitsbilder diskutiert (Polyneuropathie, Encephalomalazie, multiple Sklerose, Autoimmunerkrankung, Neurotische Fehlhaltung). Patient seit Monaten nicht mehr gehfähig und pflegebedürftig. Starker Bewegungsschmerz in Armen und Beinen.

Klinischer Befund:

Rechte Pupille etwas enger und leicht entrundet, Lichtreaktion etwas träger als links. Endstellnystagmus beidseits unerschöpflich. Beginnende konjugierte Blickparese. Schlaffe Parese beider Beine, seitengleiche Herabsetzung der groben Kraft an den Armen. Von den Muskeleigenreflexen ist nur noch der Trizepsreflex und der PSR auslösbar (seitengleich). Keine pathologischen Reflexe. Hypästhesie und Hypalgesie für beide Beine bis zur Leistenbeuge. Lasègue beidseits bei 50 Grad positiv. Hypästhesie und Hypalgesie für beide Hände und Unterarme, handschuhförmig. Vibrations- und Lagesinn generell ausgefallen. Psychisch: Voll orientiert, deutliche Affektinkontinenz, organisches Psychosyndrom.

Fundus: keine Stauungspapille
Liquor: 18.11.1975: 120/3 Zellen, Gesamteiweiß 194 mg %
12.12.1975: 3/3 Zellen, Gesamteiweiß 160 mg %
22.1.1976: 25/3 Zellen, Gesamteiweiß 150 mg %
konstant mäßige lymphozytäre entzündliche Reaktion des Zellbildes.
EEG: Geringe Allgemeinveränderung, kein Herdbefund.
Rö.-Schädel: o.B.

Hirnszintigramm: o.B.
EMG: Polyneuropathie

Klinische Diagnose:

Chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS (DD atypische Encephalomyelitis disseminata, toxische Neuropathie mit Encephalomalazie).

Suralisbiopsie, Januar 1975 (im Alter von 57 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Keine Auffälligkeiten.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Vereinzelt Quetschartefakte. Verstärkte Aktivität der Schwann'schen Zellen markloser Fasern, deren Fortsätze lamelläre und zottenförmige Formationen, stellenweise auch sogenannte Hirschgeweihformationen bilden. Eine einzige markhaltige Faser zeigt Myelinabbauprodukte im äusseren Hüllplasma. Leichte Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes (altersentsprechend).

Morphometrischer Befund:

Faserzahl wohl noch normal. Prozentuale Faserfläche reduziert. Im Faserspektrum zweiter Gipfel nach links verschoben. Es fehlen die großen Fasern ab 45 $/u^2$. Die kleinen Fasern haben zu dünne Markscheiden, die großen sind relativ zu dick bemarkt.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Verdacht auf metabolisch oder toxisch ausgelöste Veränderungen der Schwann'schen Zellen. Kein eindeutiger Hinweis für eine Schädigung der markhaltigen Fasern. Morphometrisch Anhalt für Entmarkung mit Re- bis Hypermyelinisation.

Verlauf:

Noch während des stationären Aufenthalts Verschlechterung des Bildes mit vorübergehenden Mastdarmstörungen, zuneh-

mende Immobilisierung. Unterbringung in Pflegeheim.

Abschlußdiagnose:

Verdacht auf postentzündliche bzw. parainfektiöse Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems.

Fall 24. K.W., geboren 23.5.1916 (Bi 223)

Anamnese:

Seit fünf Jahren progrediente Pareseder Fußheber links, seit etwa einem Jahr auch rechts. Keine sensiblen Ausfälle.

Klinischer Befund:

Zehen- und Fußheber links deutlich paretisch und atrophisch, rechts leichtere Parese vor allem der Zehenextensoren. Hackengang nicht möglich. In allen sonstigen Muskeln gute Kraft und keine Atrophien. Physiologisches Reflexverhalten.

EMG: hochgradige neurogene Läsion des linken und rechten M.Tibialis anterior, wahrscheinlich wurzelnahe Schädigung.
NLG: Motorische NLG der Nervi tibiales normal.
Liquor: Normalbefund

Klinische Diagnose:

Verdacht auf neurale Muskelatrophie.

Suralisbiopsie, August 1975 (im Alter von 59 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Markfaserzahl vermindert, insbesondere durch Ausfall großkalibriger Fasern.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Ebenfalls deutliche Reduktion der Faserzahl. Vermehrte endoneurale Fibrose. Gehäuft marklose Axone (wahrscheinlich präexistente, ehemals markhaltige Fasern nach Entmarkung). Vorhandene markhaltige Fasern intakt. Relativ selten π-Granula im Schwann'schen Hüllplasma.

Morphometrischer Befund:

Totalausfall der großen Fasern ab 40 /u^2, Zahl der kleinen um 50 % reduziert. Mittlere Fasern relativ stark bemarkt. Kleine Fasern haben zu dünne Markscheiden. Prozentuale Faserfläche nur 5 %.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch disseminierte Schädigung des Nerven mit Ausfall großkalibriger Markfasern und konsekutiver endoneuraler Fibrose. Wegen fehlender Progredienzzeichen neurale Muskelatrophie unwahrscheinlich. Verdacht auf medikamentös, toxisch oder entzündlich bedingte periphere Neuropathie. Morphometrisch Hinweis auf Entmarkungsneuropathie mit Re- bis Hypermyelinisation.

Abschlußdiagnose:

Neurale Muskelatrophie, DD periphere Neuropathie.

Fall 25. R. A., geboren 19.8.1912 (Bi 177)

Anamnese:

Keine ernstlichen Vorerkrankungen. Seit 2 1/2 Jahren langsam fortschreitend und ascendierend, beginnend an den Füßen, komplette schlaffe Lähmung der Bein-, der Rumpf- und der Zwerchfellmuskulatur sowie eine fast komplette schlaffe Lähmung der Arme.

Klinischer Befund:

Komplette Paraplegie der Beine und der Rumpfmuskulatur. Die Arme können kaum noch bewegt werden. Keine Zwerchfellverschieblichkeit, Atmung durch cervikale Hilfsmuskulatur. Völlige Areflexie, Fascikulieren im Bereich der Vorderarme, keine Sensibilitätsstörungen. Beginnende bulbäre Symptomatik mit undeutlicher Sprache und häufigem Verschlucken.

EMG: Schwere periphere neurogene Schädigung. In allen

Muskeln Denervierungsprozesse.

Klinische Diagnose:

Langsam progrediente aszendierende chronische, vorwiegend motorische Polyneuropathie unbekannter Ätiologie.

Suralisbiopsie, Januar 1975 (im Alter von 62 Jahren)

Lichtmikroskopischer Befund:

Deutliche Minderung der Zahl großkalibriger Markfasern. Vermehrung der Schwann'schen Zellen. Mehrfach Bündel regenerierender markloser Axone.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Ebenfalls Reduktion der Zahl großkalibriger Markfasern. Vielerorts Markscheidenzerfallsvorgänge, die jeweils nur einen Teil des Markmantels erfassen. Diese Markmantelteile bilden vesiculäre, wabenartige Formationen oder Markballen, die im inneren oder äußeren Schwann'schen Hüllplasma liegen. Einige Markscheiden zeigen das Bild konzentrischer Auflokkerung mit Unterteilung des Markmantels in mehrere Bänder. Wenige Fasern zeigen einen totalen Zerfall der Markmäntel in einzelne Lamellen. Zahlreiche Bündel regenerierender Axone, die von Schwann'schen Zellen begleitet werden, aber nicht remyelinisiert sind. Deutliche Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes.

Morphometrischer Befund:

Faserzahl aller Kaliber erniedrigt. Bimodales Faserspektrum. Prozentuale Faserfläche etwa 50 % der Norm, entsprechende Vergrößerung des interstitiellen Raumes. Bemarkung der verbliebenen Fasern normal, nur die größten Fasern haben relativ zu dicke Markscheiden.

Beurteilung:

Licht- und elektronenmikroskopisch Neuropathie mit Ausfall großkalibriger Markfasern, Axonregeneraten und endoneuraler Fibrose (z.B. toxisch, metabolisch oder paraproteinämisch). Morphometrsich Hinweis auf Entmarkung und Remyelinisation.

Verlauf:

Exitus im Juli 1976 nach 1 1/2 jähriger maschineller Beatmung im Rechtsherzversagen bei schwerer eitriger Tracheobronchitis. Hirnsektion (Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen ES 137/77): Schwere Schädigung der Vorderhörner des Rückenmarks mit geringfügigen reaktiven Veränderungen am peripheren Nerv. Es kann nicht entschieden werden, ob es sich bei dem Zustandsbild um die Folge einer Poliomyelitis handelt oder um einen primären degenerativen Prozeß im Sinne der spinalen Muskelatrophie.

Abschlußdiagnose:

Vorderhornprozeß

IV. DISKUSSION

Für die Diskussion der Befunde wurden die Fälle nach der Abschlußdiagnose zusammengestellt. Dabei ergaben sich die folgenden nosologischen Gruppen:

1.

Leukodystrophische Prozesse. Bei den Markabbauprozessen mit Schwerpunkt im Zentralnervensystem (metachromatische Leukodystrophie, Globoidzellen-Leukodystrophie Krabbe) lieferten alle Untersuchungsmethoden pathologische Befunde, allerdings unterschiedlicher Art. In einem der beiden Fälle (Fall 1) lautete die klinische Verdachtsdiagnose "neuroaxonale Dystrophie", für diesen Prozess fanden sich licht- und elektronenmikroskopisch keine Anhaltspunkte. Lichtmikroskopisch waren im Semidünnschnitt Entmarkungen und eine Minderung der Nervenfaserzahl zu beobachten, elektronenmikroskopisch fiel zusätzlich die relativ große Anzahl markloser Fasern auf. Die Morphometrie bestätigte den lichtmikroskopischen Eindruck und ergab eine Reduktion der Zahl der Markfasern um mehr als die Hälfte. Bemerkenswerterweise war der die Markscheidendicke anzeigende Quotient Axonfläche zu Gesamtfaserfläche bei den erhaltenen Fasern intakt. Die Daten sprachen insgesamt für einen zum Nervenfaserausfall führenden Prozeß, jedoch nicht für eine primäre Entmarkungskrankheit. Autoptisch wurde eine Globoidzellen-Leukodystrophie Krabbe gesichert. Da nach neueren Untersuchungen (LANE et al., 1978) bei der Globoidzellen-Leukodystrophie pathogenetisch ein axonaler Faktor diskutiert wird und die Zuordnung zu den primären Entmarkungskrankheiten umstritten ist, kommt dem am peripheren Nerven festgestellten Faserausfall eine gewisse Bedeutung bei der weiteren Aufklärung der Pathogenese dieses Leidens zu. Bemerkenswerterweise wurden die für die Krabbe'sche Erkrankung charakteristischen Speicherkörper (BISCHOFF, 1979) in den Schwann'schen Zellen der peripheren Nervenfasern nicht gefunden.

Im Unterschied zu diesem Fall ließ sich bei der histochemisch gesicherten metachromatischen Leukodystrophie (Fall 5) eindeutig eine zu dünne Bemarkung der Nervenfasern elektronenmikroskopisch und morphometrisch nachweisen, die für einen primären Entmarkungsprozeß charakteristisch ist und wahrscheinlich auf Remyelinisationsvorgänge zurückzuführen ist (WELLER, CERVOS-NAVARRO, 1977). Die für die Erkrankung typischen Lipidspeicherkörper (BISCHOFF, 1979) waren in den Schwann'schen Zellen der peripheren Nervenfasern in großer Zahl nachweisbar.

Ein wieder ganz anderes Bild ergab sich in dem katamnestisch und durch Hirnbiopsie als dysmyelogenetischer Typ Paelizeus Merzbacher eingeordneten Prozeß (Fall 8). Hier war der lichtmikroskopische Befund völlig unauffällig, elektronenmikroskopisch sah man einzelne Markzerfallsprodukte, die den Verdacht auf eine Entmarkungskrankheit ergaben. Erst morphometrisch wurde ein eindeutiger Ausfall markhaltiger Nervenfasern verifiziert, der alle Faserkaliber betraf; die restierenden Fasern waren zu dünn bemarkt. Diese Datenkombination kann durchaus in Richtung einer Bemarkungsstörung leiten, wie sie bei der Paelizeus-Merzbacher'schen Erkrankung angenommen wird (JELLINGER, SEITELBERGER, 1969). Im gegebenen Falle wurden allerdings die auf einen Entmarkungsprozeß weisenden Zeichen als diagnostisch relevant angesehen. Der Nachweis zu dünner Markscheiden ist doppeldeutig, er kann sowohl Zeichen einer Markreifungsstörung sein wie auch auf Remyelinisation beruhen. Die definitive Deutung hängt von Lebensalter, klinischer Symtomatik, elektrophysiologischem Befund und Verlauf ab. Bisher sind bei Paelizeus-Merzbacher'scher Erkrankung im peripheren Nerven nur uncharakteristische Veränderungen vorgefunden worden (BORNHOFEN et al., 1976).

2.

In den beiden unter dem Verdacht einer neuronalen Ceroid-lipofuszinose untersuchten Fällen 10 und 13 waren bei einem Patienten alle Untersuchungen am N. suralis unauffällig, man fand lediglich elektronenmikroskopisch leichte herdförmige Myelindestruktionen, die aber auch artifiziell bedingt sein konnten. Die Diagnose wurde in diesem Fall erst durch eine Hirnbiopsie gesichert. Die typischen kurvilinearen Speicherkörper ließen sich auch nachträglich in der Nervenbiopsie nicht nachweisen. Der weitere klinische Verlauf mit völliger Amaurose bestätigte die Diagnose.

Bei dem anderen Patienten mit schwerem cerebral-organischem Krankheitsbild war der lichtmikroskopische Befund unauffällig, elektronenmikroskopisch fanden sich jedoch vakuoläre Einschlußkörper in den Schwann'schen Zellen, die den Verdacht auf eine Mucolipidose oder Oligosaccharidose lenkten. Zusätzlich zeigten die morphometrischen Daten eine zahlenmäßige Reduktion der großen Markfasern und eine zu dünne Bemarkung der kleinen markhaltigen Nervenfasern, beides vermutlich Zeichen einer Faserreifungs- und Markreifungsstörung. Die auf die Biopsie folgenden eingehenden biochemischen Untersuchungen konnten die Diagnose bisher nicht endgültig klären.

3.

Überraschende Befunde ergaben sich bei den spinalen Muskelatrophien. In beiden Fällen (Fall 9 und 25) ließen sich an dem rein sensiblen N. suralis eindeutige Veränderungen nachweisen. Bei Fall 9 fehlten die großen Markfasern fast völlig, das Faserspektrum war bei der morphometrischen Analyse unimodal. Es kann angenommen werden, daß in diesem Fall eine Faserreifungsstörung vorlag, wobei die Frage aufgeworfen wird, ob in manchen Fällen von spinaler Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann eine Hypoplasie der Neurone und der von ihnen innervierten Muskelfasern, nicht aber eine

Atrophie pathogenetisch führend ist (FIDZIANSKA, 1974). Von einer solchen Störung ist vermutlich auch das sensible periphere Neuron betroffen, anders lassen sich die im N. suralis gefundenen Veränderungen nicht deuten. Es gibt Berichte über die Veränderungen an den Spinalganglien bei spinaler Muskelatrophie (AJURIAGUERRA et al., 1950. PROBST et al., 1981). Damit wäre ein Ausfall sensibler Nervenfasern erklärbar.

Der gleiche Befund eines Ausfalls großkalibriger markhaltiger Nervenfasern im N. suralis zeigte sich bei Fall 25 licht- und elektronenmikroskopisch. Zusätzlich fanden sich hier disseminierte Myelinzerfallsvorgänge und Axonregenerate. Morphometrisch betraf der Markfaserausfall alle Kaliber und sprach damit gegen eine hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie vom Typ Charcot-Marie-Tooth. Klinisch bestand präfinal eine Bulbärparalyse. Autoptisch wurde in diesem Fall ein schwerer Vorderhornprozeß gesichert. Die Spinalganglien wurden nicht untersucht. Es kann aber angenommen werden, daß auch in diesem Fall ein gemischt motorisch-sensorischer neuronaler Degenerationsprozeß im Bereich der peripheren Neurone vorlag.

4.

In der Gruppe der hereditären motorisch-sensorischen Neuropathien (Fälle 15, 16, 18, 20, 22, 24) lagen sehr gleichförmige Veränderungen am N. suralis vor, die jeweils die klinische Diagnose sicherten bzw. bei Fall 16 eine orthochr. Leukodystrophie ausschlossen. Mit Ausnahme von Fall 24 lag in allen Fällen eine zum Teil erheblich verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit vor. Kennzeichnend für die Gruppe ist, daß bereits lichtmikroskopisch im Semidünnschnitt in allen Fällen ein zum Teil erheblicher Ausfall markhaltiger Nervenfasern festgestellt wurde, der vorwiegend die groß- und mittelkalibrigen Fasern betraf. Dieser Eindruck wurde morphometrisch in allen Fällen bestätigt. Bei den Fällen 16, 18 und 20 waren darüberhinaus Zwiebelschalenformationen der Schwann'schen Zellen nachweisbar, und zwar in Fall 16

und 20 bereits lichtmikroskopisch, in Fall 18 erst bei elektronenmikroskopischer Untersuchung (Mini-Zwiebelschalen). In allen Fällen waren elektronenmikroskopisch Myelinzerfallsprodukte und entmarkte Fasern nachweisbar. Re- und Hypermyelinisationsprozesse zeigten sich bei den Fällen 15, 18 und 22; bei den Fällen 20 und 24 gab es hierfür nur morphometrisch Hinweise. Nach der Klassifikation von DYCK und LAMBERT (1968) konnten die Fälle mit Zwiebelschalenformationen der Schwann'schen Zellen dem Typ Charcot-Marie-Tooth mit hypertrophischer Komponente (Fall 18 und 20) oder dem Typ Déjerine-Sottas (Fall 16) zugeordnet werden, während die Fälle 15, 22 und 24 eher dem neuronalen Typ Charcot-Marie-Tooth zuzuordnen sind, wobei ausgeprägte Entmarkungserscheinungen am sensiblen Nerven bei diesem Typ bisher nicht bekannt waren. Bei Fall 22 lag als klinische Besonderheit eine Abducensparese vor. Für die gesamte Gruppe gilt, daß die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung in Kombination mit der Morphometrie die Diagnose zu sichern vermag. Die Differentialdiagnose gegenüber peripheren Neuropathien und Polyneuropathien basiert auf der selektiven Affektion der groß- und teilweise auch der mittelkalibrigen Markfasern, während der Großteil der mittelkalibrigen und kleinkalibrigen Markfasern unbetroffen bleibt.

5.

Bei den 3 Fällen einer entzündlichen Entmarkungskrankheit des Gehirns ließ sich bei einem der Patienten (Fall 12) bereits lichtmikroskopisch eine deutliche numerische Minderung der Zahl großkalibriger Markfasern feststellen, die morphometrisch bestätigt wurde. Es handelte sich allerdings um eine relative Minderung, da die Gesamtfaserzahl pro Querschnittsfläche altersentsprechend war. Auch die licht- und elektronenmikroskopisch erkennbare zu dünne Bemarkung vieler Fasern wurde morphometrisch bestätigt. In diesem Fall wurde eine diffuse Sklerose durch Hirnbiopsie gesichert, ohne daß eine weitergehende diagnostische

Einordnung gelang. Auch hier läßt sich der Befund am peripheren Nerven am ehesten mit einer Reifungsstörung erklären, so daß die Frage offen bleibt, ob die diffuse Sklerose zu den dysmyelogenetischen Prozessen vom Typ Paelizeus-Merzbacher gehört.

Bei einem anderen Patienten dieser Gruppe (Fall 23) war lichtmikroskopisch nichts Auffälliges zu entdecken, jedoch fielen elektronenmikroskopisch ungewöhnliche Reaktionen der Schwann'schen Zellen markloser Fasern in Form von multiplen zapfenförmigen Exvaginationen (sog. Hirschgeweihformationen) auf (SLUGA, 1978). Zusätzlich ergab die Morphometrie eine relative Reduktion der Zahl großkalibriger Markfasern und Anhaltspunkte für Re- und Hypermyelinisation. Dies spricht eindeutig für eine kombiniert das zentrale und periphere Nervensystem erfassende Erkrankung.

Ungewöhnlich und überraschend waren in einem Fall mit Verdacht auf multiple Sklerose (Fall 21) licht- und elektronenmikroskopisch eindeutig vorgefundene Zeichen der Entmarkung, der Axonsprossung und Remyelinisierung, die auch morphometrisch bestätigt wurden. Da bisher bei multipler Sklerose nur sehr selten Untersuchungen am peripheren Nervensystem durchgeführt worden sind, bleibt die Frage offen, ob in diesem Fall einer klinisch typischen multiplen Sklerose zusätzlich eine Neuropathie angenommen werden muß oder ob sich die Vorgänge am peripheren Neuron auch im Rahmen einer Encephalomyelitis disseminata manifestieren können. MUMENTHALER (1973) hat auf eine derartige Beteiligung des peripheren Nervensystems bei multipler Sklerose hingewiesen. Es bleibt außerdem die Möglichkeit, daß die vorgefundenen Veränderungen Folge einer sekundären Waller'schen Faserdegeneration (BRADLEY, 1974) der zentralnervös betroffenen Neurone sind.

6.

In der Gruppe der Polyneuropathien waren sehr unterschiedliche Veränderungen in der N. suralis-Biopsie zu beobachten. Während bei Fall 6 licht- und elektronenmikroskopisch

einzelne Myelinzerfallsvorgänge an großen markhaltigen Nervenfasern zunächst nicht mit Sicherheit von artifiziellen Veränderungen zu unterscheiden waren, ergab sich morphometrisch in diesem Fall ein totaler Ausfall der großkalibrigen Fasern, der nach dem subjektiven Eindruck nicht aufgefallen war. Hier war also der quantitative Befund entscheidend. Der klinische Verlauf in diesem Fall führte zur Annahme einer postvakzinalen Neuropathie, es gab differentialdiagnostisch keine Alternativen. Die quantitativen Daten sind rückblickend also als Zustand nach einem Faserausfall zu interpretieren. Da die morphometrische Untersuchung an Fotografien von Semidünnschnitten erfolgte, die an die Darstellung der Markscheiden gebunden sind, muß allerdings offen bleiben, ob ein Fehlen großer Markfasern allein auf eine Entmarkung oder auf einen Zerfall der gesamten Faser zurückgeführt werden muß. Bei einem selektiven Entmarkungsprozeß sind, wie im vorliegenden Fall, Wiederbemarkungsvorgänge zu erwarten, derartige Vorgänge fallen morphometrisch durch Fasern mit zu dünnen Markscheiden auf.

Bei einem anderen Patienten (Fall 14) war lichtmikroskopisch kein Faserausfall erkennbar, elektronenmikroskopisch jedoch zeigten sich herdförmige Myelinzerfallsprodukte, dazu eine Rarifizierung der mittelkalibrigen Markfasern und zusätzlich angedeutete Zwiebelschalenformationen Schwann'scher Zellen. Weitaus deutlicher zeigte der morphometrische Befund den Ausfall markhaltiger Nervenfasern, der alle Faserkaliber betraf, wobei die großen markhaltigen Nervenfasern fast völlig fehlen. In diesem Fall liegt es nahe, die Veränderungen als Zustand nach Polyneuropathie oder Polyneuritis (nach Pockenschutzimpfung ?) aufzufassen.

Bei einem weiteren Patienten (Fall 17) waren licht- und elektronenmikroskopischer Befund unauffällig, erst morphometrisch ergaben sich Hinweise für eine Entmarkung mit Regeneration und Remyelinisationsvorgängen. Die Muskelbiopsie im gleichen Fall zeigte eine eindeutige neurogene

Atrophie. In diesem Fall blieb die Frage, ob eine Polyneuropathie oder eine hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie vorliegt, bisher offen. Anamnese und Klinischer Verlauf sprachen mehr für letztere.

Bei einem weiteren Patienten (Fall 19) wurde die lichtmikroskopisch auffällige Minderung der Zahl großkalibriger Markfasern morphometrisch nicht bestätigt, hier war der subjektive Eindruck also falsch. Dagegen zeigte sich bei der quantitativen Auswertung eine unterschiedliche Bemarkung der einzelnen Faserkaliber, die auf eine Polyneuropathie vom Entmarkungstyp hinwiesen. Elektronenmikroskopisch waren keine Störungen erkennbar, vermutlich handelte es sich um einen Zustand nach Ablauf einer Polyneuropathie. Der weitere klinische Verlauf gab den Hinweis auf ein familiäres Antikörpermangelsyndrom.

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Polyneuroradiculitis vom Typ Guillain-Barré (Fall 11) war bereits lichtmikroskopisch eine relative Armut großkalibriger Markfasern nachweisbar, die morphometrisch bestätigt wurde. Elektronenmikroskopisch war deutlich, daß die Fasern nicht untergegangen, sondern nur entmarkt waren, man sah zahlreiche großkalibrige markscheidenfreie Axone. Außerdem wiesen disseminierte Myelinzerfallsvorgänge und Remyelinisationen auf den Entmarkungstyp der Erkrankung hin. Elektronenmikroskopisch waren auch angedeutete Zwiebelschalenformationen sichtbar. Entzündliche Reaktionen waren nicht mehr nachzuweisen,auch hier muß ein Zustand nach Ablauf einer Neuropathie oder Neuritis angenommen werden. Die Befunde stimmen mit den Beobachtungen von PRINEAS (1972) sowie DOLMAN und ALLEN (1973) gut überein. Dieser Fall ist ein Beispiel für die Bedeutung der Elektronenmikroskopie zur Interpretation des morphometrischen Befundes, wenn es um die Frage geht, ob ein Fehlen großkalibriger Fasern auf deren Untergang oder lediglich auf deren Entmarkung beruht.

7.

In der letzten Gruppe wurden 4 Fälle von Kindern mit perinataler Hirnschädigung, Entwicklungsstörung und unklarem cerebralem Defektsyndrom zusammengefaßt. Bei einem Patienten (Fall 2) wurde lichtmikroskopisch eine Minderung der Zahl markhaltiger Fasern vermutet, die sich aber morphometrisch bei Vergleich mit altersentsprechenden Kontrollen nicht bestätigte. Elektronenmikroskopisch ließ sich ein geringer, disseminierter Myelinzerfall erkennen, der aber nicht sicher von artifiziellen Veränderungen zu unterscheiden war. Da es sich bei diesem Fall um ein embryo-fetales Alkoholsyndrom handelte, kann geschlossen werden, daß diese Störung sich nicht auf das periphere Nervensystem und seine Reifung ausgewirkt hat, vermutlich deshalb nicht, weil die Reifung des peripheren Nervensystems erst in der späten Fetalperiode beginnt.

Bei einem anderen Kind (Fall 3) mit lichtmikroskopisch weitgehend unauffälligen Daten waren ebenfalls elektronenmikroskopisch einzelne Myelinzerfallsvorgänge zu beobachten, die aber wiederum artifiziell bedingt sein konnten. Hier führte die morphometrische Untersuchung weiter, die eine Reduktion der Zahl großkalibriger Fasern und eine zu dünne Bemarkung zahlreicher Fasern ergab. Hier muß eine Markreifungsstörung angenommen werden, die das periphere Nervensystem erfaßte und bei dem klinisch vorliegenden unklaren schweren cerebralen Defektzustand die Frage aufwirft, ob im Rahmen dieses Krankheitsbildes eine Entwicklungsstörung eine Rolle spielt.

Bei dem dritten dieser Kinder (Fall 4) waren lichtmikroskopisch keine wesentlichen Veränderungen zu erkennen, elektronenmikroskopisch dagegen fanden sich mit Bezug auf das Lebensalter relativ zu viele marklose Fasern. Morphometrisch war die Zahl der großkalibrigen Markfasern herabgesetzt, die Bemarkung der restierenden Fasern altersentsprechend. Insgesamt kann hier auf eine Faserreifungsstörung geschlossen werden, wobei die Kombination

von Morphometrie und Elektronenmikroskopie dafür spricht, daß das quantitativ erfaßte Fehlen großkalibriger Fasern nicht auf einer Entmarkung, sondern auf einer ungenügenden Heranreifung dieser Fasern zu dem altersentsprechend zu fordernden Kaliber beruhte. Die klinische Verdachtsdiagnose einer perinatalen Hirnschädigung mit Hirnatrophie ließ sich in der Folgezeit nicht genauer einordnen. Es kann hier also eine Entwicklungsstörung vermutet werden, zumal Geburt und erste postnatale Periode normal verliefen und erst mit 9 Monaten eine deutliche geistige und statomotorische Retardierung auffielen.

Beim letzten dieser Patienten (Fall 7) ergab die lichtmikroskopische Untersuchung den Eindruck einer numerischen Reduktion markhaltiger Fasern, die sich morphometrisch jedoch nicht bestätigte. Die elektronenmikroskopischen Veränderungen waren nur gering, vereinzelte Myelinzerfallserscheinungen konnten auch als Artefakte gedeutet werden. Der morphometrische Befund entsprach demjenigen im vorangehenden Falle und zeigte eine relative Minderung der Zahl der großkalibrigen Fasern, die zu einem nahezu unimodalen Faserkaliberspektrum führte. Da elektronenmikroskopisch keine großen marklosen Fasern auffielen, muß hier eine verzögerte Reifung der großen Kaliber angenommen werden. Die klinisch eindrucksvolle schwere motorische und geistige Retardierung der Entwicklung mit zusätzlichen athetoiden und ataktischen Symptomen ließ sich in der Folgezeit ätiologisch nicht weiter klären, hier bleibt also in Übereinstimmung mit der klinischen Verdachtsdiagnose die Tatsache einer durch die Nervenbiopsie gesicherten, ursächlich allerdings unklaren Entwicklungsstörung.

Abschließend wird der Versuch unternommen, den Beitrag der einzelnen Untersuchungsmethoden zur morphologischen Beurteilung tabellarisch darzustellen. Ein Kreuz bedeutet, daß bei der jeweiligen Untersuchungsmethode ein eindeuti-

ger pathologischer Befund vorlag. Es zeigt sich, daß in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle alle drei Untersuchungsmethoden pathologische Abweichungen ergaben. In diesen Fällen war die Elektronenmikroskopie meist ausschlaggebend für die Bewertung der Veränderungen. Bei den letzten beiden nosologischen Gruppen lieferte häufig die morphometrische Untersuchung allein wertvolle diagnostische Hinweise. Nur in einem einzigen Fall einer hirnbioptisch gesicherten Ceroidlipofuszinose (Fall 10) ergab keine der angewandten Methoden sichere Hinweise auf die spätere Diagnose.

Diagnostisch verwertbare pathologische Abweichungen in den untersuchten Fällen, bezogen auf die verwendeten drei Untersuchungsmethoden: LM= Lichtmikroskopie, EM= Elektronenmikroskopie, M= Morphometrie

nosologische Gruppe	Fall	Alter	LM	EM	M
leukodystrophische Prozesse	1	0.9	+	+	+
	5	2	+	+	+
	8	2.4		+	+
neuronale Ceroidlipofuszinosen	10	5			
	13	12		+	+
spinale Muskelatrophien	9	2.10			+
	25	62	+	+	+
hereditäre	15	16	+	+	+
motorisch-sensorische	16	18	+	+	+
Neuropathien	18	35	+	+	+
	20	40	+	+	+
	22	55	+	+	+
	24	59	+	+	+
entzündliche	12	9	+	+	+
Entmarkungs-	21	43	+	+	+
krankheiten	23	57		+	+
Polyneuro -	6	2.3			+
pathien	11	6	+	+	+
	14	14		+	+
	17	26			+
	19	36			+
perinatale Hirnschädigung und Entwicklungsstörungen	2	0.10			+
	3	1.4			+
	4	1.11		+	+
	7	2.3			+

Schlußbemerkungen

Die Untersuchung hat, obwohl sie nur an einem ausgewählten Fallkollektiv erfolgen konnte, eine Fülle von Daten und Aspekten ergeben, die als repräsentativ für die Untersuchungen an Suralis-Biopsien angesehen werden können. Ganz eindeutig hat die Gegenüberstellung der verschiedenen Untersuchungsmethoden gezeigt, daß sowohl die lichtmikroskopische wie die elektronenmikroskopische und die morphometrische Untersuchung erforderlich sind, um die bei jeder einzelnen dieser Methoden gemachten Beobachtungen zuverlässig zu deuten. Ein Beispiel hierfür ist die morphometrisch nachgewiesene numerische Reduktion der großkalibrigen Fasern, die sowohl auf einem Fehlen der Fasern wie auch auf einer Entmarkung beruhen kann. Aus dieser Tatsache ist der Schluß zu ziehen, daß die Verläßlichkeit der quantitativen Daten wesentlich steigt, wenn sie nicht an lichtmikroskopischen, sondern an elektronenmikroskopischen Aufnahmen durchgeführt werden. Dabei ergibt sich weiter der Vorteil, daß auch die marklosen Fasern in die Quantitativanalyse einbezogen werden können, dies war in den hier vorgestellten Fällen nicht möglich. Die Bewertung markloser Axone in einer Nervenbiopsie ist schwierig, weil grundsätzlich mit 4 Typen markloser Axone gerechnet werden muß, und zwar mit den präexistenten marklosen Fasern, mit entmarkten Axonen, mit Regeneraten markloser Fasern und mit Axonregeneraten vor der Myelinisierung. Eine Entscheidung, zu welcher Gruppe die elektronenmikroskopisch vorgefundenen marklosen Axone gehören, ist schwierig. Morphometrisch läßt sich mindestens entscheiden, ob entmarkte Fasern vorliegen, da diese größere Axondurchmesser besitzen als die präexistenten marklosen Axone. Die Frage, ob es sich um Regenerate handelt, läßt sich meist aus der Anordnung der Fasern und ihrer Beziehung zu den einhüllenden Schwann'schen Zellen entscheiden. Die Interdependenz der drei Untersuchungsverfahren ist bei der Deutung

der Befunde außerordentlich hoch. Als weitere Methode ist die Untersuchung isolierter Fasern (Zupfpräparate) zu nennen, die hier nicht durchgeführt wurde. Sie könnte bei Entmarkungsprozessen den Typ der Entmarkung (segmental oder herdförmig) klären und damit pathogenetisch eine Unterscheidung zwischen Schwann-Zell-Erkrankungen und unmittelbaren Myelinaffektionen treffen.

Auch bei kombiniertem Einsatz dieser Methoden ist nicht in jedem Fall eine ätiologisch relevante Diagnose zu stellen, jedoch sind Aussagen zur Pathogenese sehr präzis möglich; damit kann der Kreis der in Betracht kommenden Prozesse eingegrenzt und es können bestimmte Prozeßformen ausgeschlossen werden. Überraschende Befunde ergaben sich durch den kombinierten Methodeneinsatz bei Prozessen, die bisher meist als ausschließlich zentralnervöser Natur angesehen wurden, wie z.B. bei den diffusen Sklerosen, bei Globoidzellen-Leukodystrophie vom Typ Krabbe, bei dysmyeologenetischer Leukodystrophie Typ Pelizaeus-Merzbacher und auch bei der multiplen Sklerose. Interessante Aspekte ergibt die Untersuchung bei Kindern mit verzögerter motorischer und psychischer Entwicklung, wobei differentialdiagnostisch die Abgrenzung zu perinatalen Hirnschäden möglich wird, bei denen Störungen im peripheren Nervensystem nicht zu erwarten sind.

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit umfaßt lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und morphometrische Untersuchungen an 25 Nervus Suralis-Biopsien aus dem Biopsiematerial der Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie der Universtität Tübingen. Unter Einbeziehung klinischer und katamnestischer Daten sollte die Bedeutung der drei morphologischen Untersuchungsverfahren für die spätere Diagnose geklärt werden.

Es zeigte sich, daß in etwa der Hälfte der Fälle alle drei Untersuchungsmethoden diagnostisch verwertbare pathologische Veränderungen lieferten. In diesen Fällen war der elektronenmikroskopische Befund meist als Leitbefund aufzufassen. In 7 weiteren Fällen führte allein die morphometrische Auswertung zur Diagnose. Darüber hinaus wurden durch die Kombination aller drei Methoden Aussagen zur Pathogenese und zum Prozeßcharakter der untersuchten Fälle möglich, die mit einer oder zwei Methoden allein nicht zu gewinnen waren.

Für morphologische Untersuchungen an Nervenbiopsien ist daher routinemäßig der kombinierte Einsatz von Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie und Morphometrie zu fordern.

Literaturverzeichnis:

AJURIAGUERRA, J. de, HEUYER, G. et LEBOVICI, S.: Maladie de Werdnig-Hoffmann. Examen anatomochinique. Revue Neurologique, 83, 312-314 (1950)

ASBURY, A.K. and JOHNSON,P.C.: Pathology of peripheral nerve. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1978

BABEL, J., BISCHOFF, A., SPOENDLIN, H.: Ultrastructure of the peripheral nervous system and sense organs. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1970

BISCHOFF, A.: The peripheral nerves. Aus Johanessen, J.V.: Electron Microscopy in human medicine, Volume 6, 137-236, Beccles and London: Mc Graw-Hill 1979

BORNHOFEN, J.H., SUN, C.N. and ARAOZ, C.A.: Segmental peripheral nerve demyelination in classical Pelizaeus - Merzbacher disease type I: an ultra structural study. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 35, 309 (1976)

BRADLEY, W.G.: Disorders of peripheral nerves. Oxford: Blackwell scientific publications 1974

DOLMAN, C.L. and ALLEN, B. M.: Relapsing hypertrophic neuritis.
Arch. Neurol. (Chicago), 28, 351 (1973)

DYCK, P.J. and LAMBERT, E.H.: Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophic. I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies.
Arch. Neurol. (Chicago), 18, 603 (1968a)
II. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations.
Arch. Neurol. (Chicago), 18, 619 (1968 b)

FIDZIANSKA, A.: Ultrastructural changes in muscle in spinal muscular atrophy - Werdnig-Hoffmann's disease. Acta neuropath. 27, 247 - 256 (1974)

JELLINGER, K. and SEITELBERGER, F.: Pelizaeus - Merzbacher disease. Transitional form between classical and co - natal (Seitelberger) type. Acta neuropath. 14 , 108-117 (1969)

LANE, B., CAROLL, B.A. and PEDLEY, T.A.: Computerized cranial tomographie in cerebral diseases of white matter. Neurol. 28, 534-544 (1978)

MUMENTHALER, M. : Neurologie, 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1973

PRINEAS, J.W.: Acute idiopathic polyneuritis: an electron microscope study. Lab. Invest., 26, 133 (1972)

PROBST, A., ULRICH, J., BINHOFF, A. and BOLTSHAUSER, E.: Sensory ganglioneuropathy in infantil spinal muscular dystrophy. Light and electronmicroscopic findings in two cases. Neuropediatrics 12, 215 (1981)

SLUGA, E.: Polyneuropathien. Typen und Differenzierung. Ergebnisse bioptischer Untersuchungen. Berlin: Springer 1974

WELLER, R.O. and CERVOS - NAVARRO, J.: Pathology of peripheral nerves. London-Boston : Butterworth 1977

Besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Schlote für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Peiffer, Direktor des Instituts für Hirnforschung der Universität Tübingen, für die Überlassung hirnbioptischer bzw. autoptischer Untersuchungsbefunde.

Für die freundlich gewährte Einsichtnahme in die Krankengeschichte danke ich den Direktoren und Chefärzten der folgenden Kliniken:
Universitäts-Kinderklinik Tübingen (Fälle 1,2,3,5,7,8,9 und 13), Neurologische Universitätsklinik Tübingen (Fälle 17,18, 19,21 und 25), Universitäts-Nervenklinik Tübingen (Fälle 9, 15,16,17,22 und 23), Bürgerhospital der Stadt Stuttgart (Fälle 11 und 14), Olgahospital Stuttgart, Kinderklinik (Fälle 11 und 14), Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar (Fälle 4 und 12), Neurologische Universitätsklinik Freiburg (Fälle 20 und 24), Professor-Hess-Kinderklinik Bremen (Fälle 6 und 10), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Bremen (Fall 6), Universitätskinderklinik Göttingen (Fall 6), Medizinische Universitäts-Poliklinik Heidelberg (Fall 25), Neurologische Universitätsklinik Heidelberg (Fall 25), Städtische Kliniken Heilbronn (Fall 25), Körperbehinderten-Kinderklinik Schömberg/Calw (Fall 8), Neuropädiatrische Klinik Kork/Kehl (Fall 8), Kinderkrankenhaus St. Nikolaus Ravensburg (Fall 3), Diakoniekrankenhaus Rotenburg/Wümme (Fall 10).

LEBENSLAUF

Am 27. Februar 1950 wurde ich, Ekkehard Paul Landenberger, als Sohn des Dr. Ing. Peter Landenberger und seiner Ehefrau Vera, geborene Plocher in Schramberg geboren. Ich besuchte die dortige Grundschule und anschließend das Gymnasium Schramberg, wo ich am 14. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober 1969 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, wo ich am 9. Oktober 1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 14. April 1972 die ärztliche Vorprüfung bestand. Am 8. Januar 1976 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen in Tübingen ab.

Anschließend war ich als Medizinalassistent im Hygiene-Institut Tübingen, in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen tätig. Die Approbation wurde mir am 2. Januar 1978 erteilt.

Danach begann meine Assistenzarzttätigkeit mit dem Weiterbildungsziel „Allgemeinmedizin", zunächst von Januar 1978 bis Juni 1979 auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen. Es folgten mehrere Praxisvertretungen bei niedergelassenen Kollegen. Von Dezember 1979 bis Dezember 1982 war ich auf der internistischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Seligenstadt tätig.

Am 1. Januar 1983 übernahm ich die zuvor von Dr. med. Stange geführte Allgemeinpraxis in Groß-Umstadt.